

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Estudio farmacológico de la dinámica del humor acuoso y de
la pupila en conejos albinos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Manuel Garrido García

Madrid, 2015

TP
1084
156

Manuel Garrido García



* 5 3 0 9 8 6 6 5 8 5 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x- 53-086152-5

ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LA DINAMICA DEL HUMOR ACUOSO Y DE LA PUPILA
EN CONEJOS ALBINOS

Departamento de Farmacología
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense de Madrid
1984



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 150/84

© Manuel Garrido García
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1984
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-19192-1984

COLEGIO UNIVERSITARIO DE ALAVA

UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Director Prof. Dr. D. José Segarra Domenech

" ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LA DINAMICA DEL
HUMOR ACUOSO Y DE LA PUPILA EN CONEJOS
ALBINOS"

MANUEL GARRIDO GARCIA

VITORIA 1982

Autor: D. MANUEL GARRIDO GARCIA

TITULO DE LA TESIS DOCTORAL: "Estudio farmacológico
de la dinámica del humor acuoso y de la pupila en
conejos albinos"

Directores: PROF. DR. D. JOSE SEGARRA DOMENECH,
Profesor Agregado, contratado como Catedrá
tico, Director del Departamento de Farmacoo
logia del Colegio Universitario de Alava,
de la Universidad del Pais Vasco.

PROF. DR. D. JUAN SANTAFE OROZ,
Profesor Adjunto Numerario, contratado
como Profesor Agregado del Colegio Univer-
sitario de Alava, de la Universidad del
Pais Vasco.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Veterinaria
Sección o Departamento de Farmacología
Año 1982

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Colegio Universitario de Alava

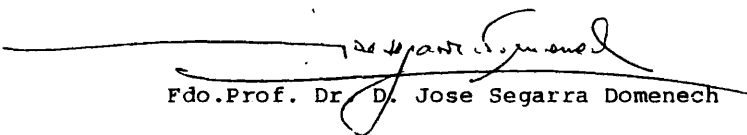
VITORIA - GASTEIZ

- I -

JOSE SEGARRA DOMENECH DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DEL COLEGIO UNIVERSITARIO DE ALAVA DE LA UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO

CERTIFICO: Que el trabajo "ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LA DINAMICA DEL HUMOR ACUOSO Y DE LA PUPILA EN CONEJOS ALBINOS", ha sido realizado en este Departamento por el Licenciado D. MANUEL GARRIDO GARCIA, bajo mi direccion y la del Prof. Dr. D. JUAN SANTAFAE OROZ, para acceder al Grado de Doctor en Veterinaria.

Vitoria 20 de Junio de 1982


Fdo. Prof. Dr. D. Jose Segarra Domenech



Quisiéramos aprovechar estas páginas para expresar nuestro agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna forma u otra han hecho posible la realización de este trabajo:

En primer lugar a los Profesores Dr. D. José Segarra Domenech y Dr. D. Juan Santafé Oroz, directores de esta Tesis Doctoral, cuyas orientaciones, planteamientos y continuas ayudas han permitido llevar a buen fin nuestro trabajo.

Al Prof. Dr. D. Félix Sanz Sanchez, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, por la confianza depositada en nosotros, al haber aceptado ser el Ponente de este trabajo y habernos dado todo tipo de facilidades para hacer posible su lectura.

Finalmente a D. Javier Ibarra Solloa y a D. Bernabé Vallejo Rio por su ayuda desinteresada a lo largo de estos años de investigación, así como a la Sta. Blanca Montejó López de Alda a quien debemos la realización de la parte mas ingrata de este trabajo.

A todos ellos muchas gracias.

INDICE DE MATERIAS

	Página
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- PANTEAMIENTO.....	14
III.- MATERIAL Y METODO.....	21
IV.- RESULTADOS.....	53
V.- DISCUSION:	
A.- Estudio Farmacológico del Sistema colinérgico.....	246
B.- Estudio Farmacológico del Sistema adrenérgico.....	255
C.- Estudio de los antagonistas o blo queadores del ión Calcio.....	267
D.- Visión global de la Farmacología de la dinámica del humor acuoso y de la pupila.....	286
E.- Regulación de la presión intrao- cular.....	293
VI.- CONCLUSIONES.....	304
VII.- BIBLIOGRAFIA.....	308

1

INTRODUCCION

DINAMICA DEL HUMOR ACUOSO

La dinámica del humor acuoso, al igual que el sistema de formación y de drenaje de dicho líquido, tiene lugar, fundamentalmente, a nivel de la cámara anterior del ojo. Dicho compartimento está delimitado por la córnea, cara anterior del cuerpo ciliar, el iris, parte de la lente y el ángulo formado por la conjunción de la esclerótica y la córnea. La formación y el drenaje del humor acuoso tienen lugar, en sentido amplio, dentro de dicho compartimento, aunque estrictamente los elementos activos de ambos procesos se ubican en el ángulo periférico de la cámara anterior. Aunque tales estructuras y su función poseen unas íntimas relaciones morfológicas y funcionales, desde el punto de vista expositivo exigen una descripción independiente.

I.- SISTEMA DE FORMACION

El humor acuoso es un líquido transparente que se forma en el cuerpo ciliar dentro de la cámara posterior del ojo y alcanza la cámara anterior a través de la abertura pupilar.

A.- DISPOSICION MORFOLOGICA.

En la conjunción de la esclerótica con la córnea se encuentra el espolón escleral o saliente de la esclerosa, situado entre la apertura del canal de Schlemm y el cuerpo ciliar. Justamente en dicha estructura, de gran trascendencia funcional, se inserta el cuerpo ciliar así como la mayor parte de las fibras longitudinales del músculo ciliar.

Microscópicamente, el cuerpo ciliar está constituido por numerosos procesos ciliares formados por un estroma central, vasos con endotelio y membrana basal, y dos capas de células epiteliales (RAVIOLA 1977); de ellas, la interna, próxima al estroma, constituye el epitelio pigmentado, mientras que la externa, situada frente a la cámara posterior, forma el epitelio no pigmentado; la superficie libre de estas células adopta una disposición irregular, con numerosas protuberancias y plegamientos en los que se encuentra abundante material rico en mucopolisacáridos.

Esta estructura sustenta la barrera sangre-humor acuoso.

B.- FORMACION.

Estudios recientes (COLE 1977) señalan que la formación del humor acuoso se relaciona prioritariamente con el transporte activo de Na^+ , mientras que el mecanismo de ultrafiltración es

menos importante. Distintos trabajos (COLE 1969; BONTING 1970), demuestran que la formación del humor acuoso por el epitelio ciliar depende:

1.- De la osmolaridad del plasma. Cuando se administra por vía endovenosa una solución salina al 0,5%, la osmolaridad del plasma se reduce en 30-50/mosmol/l, lo cual se acompaña de un incremento de la formación del humor acuoso.

2.- Del transporte activo de solutos por el epitelio. La existencia de un transporte activo para los iones Na^+ en el epitelio ciliar, se demuestra mediante la utilización de inhibidores metabólicos (2,4-Dinitrofenol), en situaciones de hipotermia (BECKER 1960) y cuando se inhibe, mediante Ouabaina, el sistema $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ (SIMON y cols. 1962). Dado que el humor acuoso posee una carga positiva de 5-7 mV respecto al plasma, se deduce que el Na^+ es transportado activamente mientras que el Cl^- sigue pasiva o activamente a aquel catión. Esta interpretación es cierta, ya que se ha demostrado una relación directa entre la disminución del potencial eléctrico y la reducción del flujo de Na^+ y de la formación del humor acuoso (MILLER 1962). La energía necesaria para el transporte activo de Na^+ procede de la glicolisis (RILEY 1966).

Un aspecto de gran interés lo constituye la localización del transporte activo de iones en los procesos ciliares. Mediante procedimientos histoquímicos, se ha detectado la actividad del sistema $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ a nivel de las células no pigmentadas (KAYE y PAPPAS 1965; SCHIOSE y SEARS, 1965); por otra

parte, el enzima lactato-deshidrogenasa se encuentra en las células pigmentadas y no pigmentadas mientras que en estas últimas células predominan el enzima succinato-deshidrogenasa (CAMERON y COLE 1963). De estos hechos se desprende que en las células no pigmentadas del epitelio ciliar se ubica el sistema de transporte iónico y el sustrato energético que lo posibilita.

Entre las células no pigmentadas existe una separación o canal intercelular, en comunicación abierta con la cámara posterior del ojo, pero cerrado en el polo opuesto (UNSITALO y PALKAMA 1970). Esta disposición estructural del epitelio transportador, ha motivado la descripción de un sistema denominado de flujo de gradiente osmótico (DIAMONT y BOSSERT 1968) por el cual los iones son transportados activamente al espacio o canal intercelular, motivando que el líquido localizado en su interior sea hipertónico; el agua alcanza dicho punto por acción del gradiente osmótico, de tal forma que a lo largo del canal varía la osmolaridad decreciendo progresivamente desde el inicio del canal hasta que este se abre en la cámara posterior del ojo. El punto de unión de las células no pigmentadas -inicio del canal intercelular- permite el paso de agua y de Na^+ pero no de la mayor parte de las proteínas (PEDERSON y GREEN 1975).

La disposición de las células no pigmentadas del epitelio ciliar, demostrada mediante procedimientos ultramicroscópicos, y la existencia de un flujo de gradiente osmótico, sustentan una función con cierta similitud a la que posee el riñón. Este hecho tiene enorme trascendencia por cuanto permite una interpretación coherente de ciertos aspectos relacionados con la for-

mación del humor acuoso:

1.- Participación de la anhidrasa carbónica. La reducción de la formación del humor acuoso mediante sustancias que inhiben el enzima anhidrasa carbónica, señala su participación en el proceso secretor, sin que se haya interpretado, hasta ahora, el mecanismo íntimo de acción. Recientemente, COLE (1977) se aproxima a esta cuestión a través del modelo del flujo de gradiente osmótico; para dicho autor, dosis pequeñas de Acetazolamida reducirían la concentración de HCO_3^- que penetra en el canal intercelular (KINSEY y REDDY, 1959), mientras que dosis superiores producirían una inhibición del transporte activo de Na^+ a través de: a.- la modificación del pH óptimo para la actuación del enzima; y b.- la reducción intracelular de hidrogeniones capaces de intercambiarse con el Na^+ a nivel del estroma de las células no pigmentadas.

2.- Participación de la presión de perfusión. Estudios experimentales básicos y clínicos señalan que los cambios de la presión de perfusión en los capilares de los procesos ciliares, repercute en la formación del humor acuoso, de tal forma que su dilatación origina una disminución y su contricción un aumento de la formación de dicho humor. Esta visión viene avalada por los siguientes hechos:

a.- Los estudios ultramicroscópicos realizados por ARMALIC (1975), demuestran que las pequeñas arterias de los procesos ciliares disminuyen de calibre abruptamente en su transición a capilares; este hecho morfológico soporta la interpretación de POTTS

(1966), al sugerir que existe un control nervioso de dichos vasos y que la inhibición de tal función reguladora se acompaña de una brusca caída de la presión de perfusión capilar, lo cual lleva a una reducción intensa de la formación del humor acuoso.

b.- La simpatectomía se acompaña de un aumento de la formación del humor acuoso (BILL 1962; WEITERS y cols. 1973).

c.- WENTWORTH y BRUBAKER (1981) demuestran en individuos con el síndrome de Horner o de la tercera neurona, es decir, con falta de inervación adrenérgica, que en el ojo afecto está disminuida la formación del humor acuoso respecto al ojo normal.

Todos estos datos apoyan la creencia de que el proceso de ultrafiltración, responsable en un 20-25% de la formación del humor acuoso, posee una regulación adrenérgica localizada a nivel de los capilares del cuerpo ciliar.

II.- SISTEMA DE DRENAJE

El humor acuoso es drenado, desde la cámara posterior del ojo, a través de un sistema que conduce dicho líquido a las venas perioculares y orbitarias.

A.- DISPOSICION MORFOLOGICA.

Desde el punto de vista macroscópico, el sistema de drenaje está constituido por dos tipos de estructuras:

1.- Canal de Schlemm. Este conducto, con disposición anular, se encuentra situado en el ángulo periférico de la cámara anterior del ojo, próximo a la conjunción de la córnea y la esclerótica, y adopta una disposición oval con el eje mayor orientado en un sentido antero-posterior, por dicho motivo, el canal de Schlemm posee una cara externa y otra interna, la primera adopta una disposición continua y está recubierta por un endotelio, mientras la segunda posee un carácter discontinuo.

2.- Sistema trabecular o ligamento cribiforme. Este elemento, de forma triangular, se inicia en la cara interna de la córnea -vertice- y se extiende de delante atrás terminando en la cara anterior del cuerpo ciliar, espolón corneal y ángulo de la cámara anterior (base). Como su nombre indica, se trata de una estructura discontinua, como una malla, situada delante del canal de Schlemm y formando su cara interna.

En el sistema trabecular se distinguen, en relación con su proximidad al canal de Schlemm, tres componentes: a.- sistema trabecular endotelial (endothelial meshwork); b.- Sistema trabecular uveal (uveal meshwork); y c.- Sistema trabecular escleral (es

cleral meshwork).

Las trabéculas de los tres componentes se entrecruzan delimitando unos canales anfractuosos o estomas, cuya luz va disminuyendo progresivamente a medida que se aproximan al canal de Schlemm.

Mucho mas importante que su descripción macroscópica es la que a nivel microscópico y bioquímico poseen tales trabéculas. En su sección longitudinal, las trabéculas muestran un eje o citoesqueleto formado por fibras de colágena y de elastina, rodeadas de citoplasma en el que se distinguen estructuras contráctiles: unas -filamentos gruesos-, con un diámetro de 10 nm, se orientan en sentido longitudinal y transversal, situándose alrededor del núcleo celular sin alcanzar la membrana celular, y otras -filamentos finos-, con un diámetro de 6 nm, se disponen alrededor del núcleo celular y llegan hasta la membrana protoplasmática (GRIERSON y RAHI, 1979). Cada trabécula está cubierta por un endotelio constituido por células aplanadas con núcleos grandes.

Estudios de ultramicroscopía y de inmunofluorescencia (GRIERSON y RAHI 1979; RINGVOLD 1978; LANSING-TAYLOR 1975) han demostrado en distintas especies de monos, que los filamentos finos están constituidos por actina mientras que se desconoce la composición de los filamentos gruesos, por mas que hayan sido identificados, en ocasiones, con desmina o esqueletina (KURKI y cols. 1977; IRISHIKAWA y cols. 1969).

Con microscopía electrónica de transmisión y de scanning se han observado variaciones morfológicas de las células endoteliales que recubren las trabéculas apareciendo bajo determinadas cir-

cunstances vacuolas gigantes (HOLMBERG 1965; KAYES 1967; TRIPATHI 1968, 1972; INOMATA y cols. 1972).

Un último aspecto morfológico-bioquímico relativo a la estructura de las trabéculas, lo constituye la existencia de un material localizado en la superficie de la membrana de las células endoteliales, constituido por glucosaminglicanos y glicoproteínas (ARMALY y WANG 1975; GRIERSON y LEE 1975) junto a colágeno y elastina (ROHEN y LUTJEN-DRECOLL 1971; SEGAWA 1975).

B.- DISPOSICION FUNCIONAL.

Las adquisiciones anteriormente señaladas, han permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en el drenaje del humor acuoso, distinguiéndose en el mismo tres componentes:

1.- Drenaje principal. La salida del humor acuoso se realiza por medio del canal de Schlemm hasta alcanzar el sistema venoso episcleral. Este drenaje que, aproximadamente, supone el 90% del total, se hace por los estomas del sistema trabecular. A medida que el humor acuoso avanza hacia el punto de canalización, va encontrando una resistencia progresiva que es máxima a nivel del sistema trabecular endotelial, ya que en dicha estructura existe un predominio de las sustancias extracelulares anteriormente señaladas (BILL y SVEDBERG 1972).

2.- Drenajes secundarios. El resto del humor acuoso (10%) abandona la cámara anterior del ojo a través de dos mecanismos:

a.- Drenaje uveoescleral. Aproximadamente, el 9% del

drenaje total del humor acuoso se realiza por este mecanismo, que consiste en la salida de dicho líquido a través de las fibras longitudinales del proceso ciliar, alcanzando así los vasos coroides.

b.- Drenaje transendotelial. Se denomina así, el paso del humor acuoso a través del endotelio que recubre las trabéculas; por su localización, se trata de un mecanismo activo que colabora en el avance del humor acuoso hacia el canal de Schlemm. Se considera que este mecanismo facilita el avance de dicho humor en un valor aproximado del 1% (BILL 1975). Aunque esta cifra no es importante, el estudio de este mecanismo está recibiendo actualmente mucha atención y es motivo de amplia controversia, ya que puede estar implicado en aspectos patogénicos, farmacológicos y terapéuticos.

La existencia de este drenaje se fundamenta en la demostración microscópica, en las células endoteliales de las trabéculas, de vacuolas gigantes, poros o canales transcelulares; la diversidad de las imágenes observadas ha sido interpretada unitariamente por TRIPATHI (1977), señalando una secuenciación dinámica que se iniciaría con la formación de vacuolas y a la que seguiría la aparición de los poros y de los canales transcelulares.

La formación de vacuolas gigantes es centro de gran atención, sugiriéndose que tales elementos son producidos por la presión que ejerce el humor acuoso sobre las células endoteliales (INOMATA y cols 1972; GRIERSON y LEE 1975), como lo demuestra que su número aumenta en relación con la presión intraocular tanto en ojos "in vivo" como aislados (JOHNSTONE y GRANT 1973; GRIERSON y

- 12 -

y LEE 1974).

REGULACION DE LA PUPILA

El músculo del iris recibe inervación adrenérgica y colinérgica. Las fibras colinérgicas se originan en el núcleo del tercer par craneal y discurren por dicho par; la terminación preganglionar, muy larga, acaba en el ganglio ciliar y las fibras postganglionares lo hacen en el esfínter de la pupila. La inervación adrenérgica procede de la médula espinal llegando al ganglio cervical superior en el que hacen sinapsis; las fibras postganglionares inervan el músculo radial del iris.

PLANTEAMIENTO

En estos momentos, la situación en la que se encuentra la Farmacología ocular en general, y más concretamente la que se ocupa de la pupila y de la dinámica del humor acuoso, es muy distinta a la que existe en otros campos de esta Ciencia; tal circunstancia se detecta a nivel de los conocimientos y de los estudios básicos y clínicos que se realizan. En el primer aspecto, las discrepancias son amplias y muy numerosas, como puede colegirse de un solo ejemplo: tras más de cinco años de utilización en terapéutica del Timolol en el tratamiento del glaucoma, se discute aun el mecanismo por el cual dicha sustancia reduce la presión intraocular y se cuestiona, a su vez, si tal efecto lo produce esta sustancia. A nivel de estudios de investigación básicos y clínicos, se detecta tanto en su planteamiento como en la interpretación de los resultados, una

falta de rigor farmacológico altamente llamativa aún en aquellos autores que llevan a cabo una actividad continuada en este campo.

Ambas realidades son independientes de las amplias lagunas de desconocimiento existentes acerca de algunos de los procesos fisiológicos que son modificados por los fármacos; es cierto que el nivel de la Farmacología depende del grado de desarrollo de la Fisiología y de la Bioquímica en cada parcela, pero no lo es menos que la Farmacología ha participado de forma decisiva en el avance de aquellas ciencias, cosa que no ha ocurrido con la Farmacología ocular.

Junto a esta problemática de base, existen aspectos de difícil comprensión, como la escasa atención que dedican las publicaciones, de carácter general, a esta importante parcela de la Farmacología; así, tomando como referencia un texto tan importante de esta ciencia como el editado por GOODMAN, GOODMAN y GILMAN (1980), la Farmacología ocular se concreta a señalar, de forma tangencial y sin penetrar en aspectos interpretativos, los siguientes aspectos:

a.- El sistema adrenérgico contrae el músculo radial del iris a través de los receptores alfa adrenérgicos.

b.- El esfínter del iris -músculo circular- se contrae bajo la influencia del Sistema colinérgico al interactuar la Acetilcolina con los receptores muscarínicos.

c.- El músculo de los procesos ciliares es relajado por el Sistema adrenérgico mediante la activación de los receptores beta y contraído por el Sistema colinérgico por medio de los receptores muscarínicos.

Este esquema, excesivamente elemental, no se completa con una información acerca de la dinámica del humor acuoso que, sin duda alguna, posee mayor trascendencia clínica que la fisiología, farmacología y fisiopatología de la pupila.

Estas circunstancias motivan que la investigación farmacológica ocular constituya un campo de gran interés, el cual, en contraste con otras parcelas de esta ciencia, no es motivo de excesiva atención por parte de los farmacólogos.

Este es, en resumen, el punto de partida de nuestro trabajo, que posee, a parte de esta motivación, una característica principal referida al carácter iniciador de esta actividad farmacológica dentro de un Departamento Universitario de Farmacología. Por esta causa, la orientación de nuestro estudio viene determinada metodológicamente, por la necesidad de constatar los conocimientos teóricos que existen acerca de fármacos utilizados ampliamente en Oftalmología. La información bibliográfica en este campo evidencia unas concepciones e interpretaciones, en gran parte distintas a las que señala la Farmacología general.

Las grandes discrepancias encontradas en los resultados y condiciones experimentales nos han motivado diseñar un tipo de estudio en el que existan el menor número posible de variables, las cuales son, quizás, el fundamento de las frecuentes divergencias y paradojas presentes en la literatura especializada. Con tal fin, han sido seleccionados un número de animales, entre un amplio agrupamiento inicial, que muestran unas características idóneas para realizar este trabajo (Vease Material y Metodo).

De esta forma es posible alcanzar, en relación con los distintos fármacos utilizados, unos resultados y, por consiguiente, una conclusiones uniformes y coherentes.

El objeto concreto de este estudio, como señala su título, es el de analizar farmacológicamente el comportamiento de la pupila y del humor acuoso. Aunque el primer aspecto posee menor trascendencia práctica que el segundo no podía excluirse de nuestro trabajo por cuanto la pupila y el humor acuoso deben mostrar ciertas relaciones que la Clinica ha objetivado en ocasiones; por otro lado, dado que la dinámica del humor acuoso interviene la musculatura lisa, es lógico pensar que la respuesta a los fármacos del tejido que forma el iris, podía sernos de utilidad para interpretar el comportamiento del que regula el humor acuoso, no accesible a la vista - músculo ciliar - y, por lo tanto, imposible de evaluar directamente.

Habitualmente, los estudios de este tipo realizados hasta la fecha se han llevado a cabo mediante fármacos relacionados estrechamente con el Sistema nervioso vegetativo. En el nuestro, además de estos compuestos, se utilizan sustancias que carecen de todo nexo con dicho Sistema, lo cual nos permitirá constatar, comparar o profundizar en ciertos aspectos en los que, posiblemente, el Sistema Nervioso vegetativo, no sea el único protagonista.

Por ello, hemos utilizado los fármacos antagonistas del Calcio, sobre los que algunos componentes de este Departamento de Farmacología vienen trabajando a lo largo de los últimos catorce años. La razón de esta elección no es, por consiguiente,

la novedad - a nivel terapéutico- de estas sustancias, sino la, trascendencia del Calcio en la actividad de ciertas estructuras de la cámara anterior del ojo, íntimamente implicadas en los aspectos de los que se ocupa este trabajo.

En cuanto a los fármacos vegetativos, se han elegido aquellos que muestran una acción mas pura, como consecuencia de su interacción con un solo tipo de receptor, careciendo ademas de otros efectos mediados extrarreceptorialmente, lo cual, de existir, introduciría mayor complejidad a la interpretación de los resultados.

En última instancia, nuestro trabajo se plantea analizar farmacológicamente la pupila y la dinámica del humor acuoso desde las siguientes vertientes:

- A.- Influencia colinérgica
- B.- Influencia adrenérgica
- C.- A través del ión Calcio

Todos estos apartados serán relacionados y analizados conjuntamente.

Dentro del estudio farmacológico de la dinámica del humor acuoso, destaca por último, una aproximación a la regulación de la presión intraocular.

Las sustancias que utilizaremos con dichos fines son las siguientes:

- A.- Sustancias activas sobre el Sistema Colinérgico:
 - 1.- Colinomiméticos: Pilocarpina
 - 2.- Anticolinérgicos: Atropina

B.- Sustancias activas sobre el Sistema Adrenérgico:

- 1.- Estimulantes de los receptores beta: Isoproterenol.
- 2.- Bloqueantes de los receptores beta: Timolol.
- 3.- Estimulantes de los receptores alfa: Metoxamina
- 4.- Bloqueantes de los receptores alfa: Dihidroergocristina.

C.- Sustancias antagonistas del ion Calcio:

- 1.- Verapamil
- 2.- Nifedipina

MATERIAL Y METODO

Nuestro trabajo ha sido efectuado sobre seis conejos albinos adultos, de peso promedio $3,900 \pm 0,246$ Kg. Estos animales fueron seleccionados entre un agrupamiento de veinte, previamente estudiados con el fin de comprobar que sus parámetros oculares, y en especial la presión intraocular, caen dentro de las cifras de normalidad aceptadas para el conejo. El procedimiento seguido para la selección de los animales se describe detalladamente en el apartado Medida de la presión intraocular y, como allí señalaremos, se basó en el análisis de dos parámetros interrelacionados: el coeficiente de rigidez ocular (E) y la presión intraocular en condiciones basales (P_0).

Una vez establecida la normalidad de ambos parámetros en el grupo general de animales, fueron elegidos seis de ellos cuyas cifras de presión intraocular se ajustan muy bien a la presión

promedio normal del conejo. Estos animales fueron los utilizados posteriormente para el estudio de los fármacos incluidos en nuestro trabajo, reservándose los catorce restantes para el análisis de dos parámetros, el coeficiente de facilidad de drenaje (C) y la velocidad de formación del humor acuoso (F), que nos permiten una aproximación mas íntima a la dinámica de dicho humor que la simple medida de la presión intraocular. Este análisis solo ha sido practicado con los fármacos antagonistas del Calcio, por ser las únicas sustancias, entre las incluidas en nuestro estudio, totalmente originales en cuanto al campo de la Farmacología ocular, desconociéndose por ellos sus acciones sobre la dinámica del humor acuoso; en el caso de los restantes fármacos, la bibliografía ofrece datos suficientes para efectuar dicho análisis sin necesidad de repetir unos estudios que, por otra parte, muestran solo un interés marginal dentro del contexto general de nuestro trabajo.

Mas interés tiene señalar que todas las sustancias utilizadas fueron estudiadas en los mismos animales. Esta conducta ha obedecido a una doble finalidad: a.- por una parte, obtener un patrón general de respuesta de cada uno de los seis conejos a las distintas sustancias utilizadas en nuestro estudio y b.- Por otra, evitar, dentro de lo posible, discrepancias en los datos surgidas de la variabilidad biológica en las respuestas. Como señalábamos en el capítulo de Introducción, con ello hemos pretendido, en suma, reducir al mínimo todos aquellos factores capaces de incidir negativamente en nuestros resultados y llegar de esta forma a unas conclusiones lo más válidas posibles.

En todos los animales se valoraron, antes y después de la aplicación de los fármacos en un ojo, los siguientes parámetros:

- 1.- Presión intraocular
- 2.- Diámetro mayor de la pupila

Como detallaremos posteriormente en el apartado del presente capítulo Dinámica experimental, las medidas se practicaron tanto en el ojo tratado como en el contralateral, que fué considerado como ojo control.

PROCEDIMIENTOS DE MEDIDA DE LOS PARAMETROS DE ESTUDIO

1.- MEDIDA DE LA PRESION INTRAOCULAR

Los procedimientos habituales para la determinación de la presión intraocular se fundamentan en la apreciación de las modificaciones inducidas en el ojo tras la aplicación de una fuerza que lo indenta (Tonometría por indentación o impresión) o lo aplana (Tonometría por aplanación); con el primero de estos procedimientos, la medida se obtiene a través del efecto conseguido tras la aplicación de una fuerza conocida, en tanto que con la tonometría por aplanación, la medida se consigue a través de la fuerza que es necesario aplicar para conseguir un efecto concreto. Puesto que ambos procedimientos ofrecen resultados comparables, en nuestro trabajo hemos elegido la tonometría por indentación, dado que la técnica es mas simple y de mas fácil aplicación en el conejo.

La tonometría por indentación o impresión, practicada comunmente mediante la utilización del tonómetro de Schiøtz, determina la presión intraocular mediante la aplicación sobre el ojo de un instrumento cuidadosamente calibrado, capaz de medir la profundidad de la indentación de la córnea provocada por el vástago, tras la colocación sobre el mismo de un peso determinado. En el tonómetro de Schiøtz, la escala está calibrada de forma tal que cada división representa 0,05 mm de protrusión del vástago en la córnea. Estas unidades de indentación son, posteriormente, amplificadas mediante procedimientos mecánicos o electrónicos. Si bien el tonómetro electrónico permite una mayor ampli-

ficación de dichas unidades de medida, el tonómetro mecánico ofrece como principal ventaja la sencillez de manejo, máxime cuando, como en nuestro caso, no resulta posible conseguir la cooperación del sujeto sin recurrir a procedimientos anestésicos, práctica desaconsejable por cuanto los anestésicos generales pueden inducir modificaciones de la función cardiovascular o respiratoria, capaces de alterar sensiblemente la presión intraocular y falsear, consiguientemente, los resultados experimentales. Por todas estas razones, en nuestro trabajo optamos por practicar las medidas de la presión intraocular en el conejo despierto mediante la utilización de un tonómetro de Schiøtz mecánico.

Con el fin de obtener medidas de la presión intraocular lo mas fiables posibles, en nuestras experiencias hemos prestado especial atención a todos aquellos factores que pueden influir en las mismas, como son:

- A) Fuentes de error en la tonometría de Schiøtz.
- B) Calibración del tonómetro.
- C) Influencia del anestésico local.

A.- FACTORES DE ERROR EN LA TONOMETRIA DE SCHIØTZ.

Como es bien sabido, la tonometría de Schiøtz está sometida a la influencia de una serie de factores capaces de comportarse como fuentes de error en las medidas. Los mas destacables son:

1.- Factores inherentes al propio instrumento. Destacan entre ellos el empleo de tonómetros mal calibrados, defectuosos o poco limpios.

2.- Factores inherentes al uso incorrecto del tonómetro. Las principales fuentes de error clasificables en este apartado son la aplicación inclinada del instrumento y el hecho de ejercer una presión con los dedos sobre el ojo durante el acto de la tonometría.

3.- Factores inherentes a la técnica de la tonometría. Por su propia esencia, la tonometría por indentación se fundamenta en la aplicación sobre el ojo de un instrumento cuyo peso excede los 16 g., hecho este que, necesariamente, conduce a un sensible incremento de la presión existente en el interior del ojo. Puesto que en la tonometría por indentación esta alteración resulta inevitable, en la práctica es necesario convertir las unidades medidas $-P_t$ o presión tras la aplicación del tonómetro- a valores reales de presión intraocular $-P_o-$. Para ello, partiendo del supuesto previo de que todos los ojos se comportan de igual manera cuando se les aplica un peso concreto, se utilizan tablas que traducen directamente las unidades de medida del tonómetro en valores reales de presión intraocular; dichas tablas han sido confeccionadas mediante la práctica de la tonometría sobre ojos enucleados, a los que se aplica una presión concreta y conocida, o sobre ojos "in vivo" canulados en los que es posible, mediante procedimientos manométricos, conocer la presión intraocular previa a la aplicación del tonómetro.

De todos estos factores de error, los incluidos en los dos primeros apartados son fácilmente subsanables. Con este fin, en cada una de nuestras experiencias el tonómetro fué sometido a una limpieza esmerada, con una solución de Alcohol etílico y

Eter, antes de ser aplicado sobre el ojo. Asimismo se prestó especial atención a la incidencia del instrumento sobre el ojo, procurando siempre que, tras colocar el tonómetro sobre la córnea del conejo, el vástago adoptase una disposición vertical a la superficie corneal y siempre sobre el centro de la pupila. Para ello los animales fueron colocados en la postura adecuada, fijando su cabeza con el fin de evitar cualquier posible rotación alrededor del eje cervical, hecho este que podría inducir alteraciones de la presión venosa a nivel de los vasos extraoculares, capaces de afectar el gradiente de presión entre el interior del ojo y dichos vasos.

Asimismo, en el acto de medir la presión intraocular se ha tenido en cuenta: a.- No repetir las medidas, ya que ello puede conducir a una disminución de la presión intraocular (MOSES y LIU, 1968; WILKE, 1972) ; y b.- No manipular con las manos la zona ocular ni presionar los párpados excesivamente -maniobra esta necesaria siempre para aplicar correctamente el tonómetro- con el fin de evitar la inducción de aumentos artificiales de la presión intraocular.

Junto a estas precauciones y antes del inicio de las experiencias, prestamos especial atención a la calibración del tonómetro con el fin de garantizar al máximo la exactitud de las medidas practicadas. Dada su trascendencia, incluimos todos los aspectos relativos a los procedimientos de calibración en el apartado siguiente de este capítulo.

Desde un punto de vista conceptual y práctico, los factores de error mas difíciles de soslayar en la tonometría por in

dentación son los inherentes a la propia técnica y, en especial, el presupuesto básico de que todos los ojos se comportan igual cuando sobre ellos se coloca un peso determinado. En este punto concreto, el incremento de la presión intraocular inducido por la aplicación del tonómetro no solo depende del peso aplicado -factor este conocido- sino también de dos características intrínsecas del ojo, como son: a.- la rigidez de las estructuras oculares y b.- el radio de la curvatura y el espesor de la córnea.

Por todo ello, como paso previo a la selección de los animales mas adecuados para ser utilizados en las experiencias, consideramos indispensable analizar ambas características oculares.

1.- Cálculo de la rigidez ocular. En la práctica suelen utilizarse dos procedimientos para la evaluación de esta característica (KOLKER y HETHERINGTON 1975):

a.- Nomogramas de calibración. A partir de datos experimentales de la presión intraocular tras la aplicación del tonómetro $-P_t-$ y del volumen de indentación corneal $-V_c-$ para cada peso del vástago, FRIEDENWALD construyó nomogramas de calibración, representando $\log P$ frente a V_c , que permiten fácilmente la evaluación de la presión intraocular basal $-P_o-$ y del coeficiente de rigidez ocular $-E-$. Para una mayor exactitud este procedimiento exige el empleo de mediciones pareadas de la presión mediante tonometría por indentación y por aplanación.

b.- Medidas pareadas con dos pesos diferentes mediante el tonómetro de Schiøtz. A partir de las medidas tonométricas con dos pesos diferentes es posible calcular P_o y E mediante tablas

específicas obtenidas con datos experimentales.

Ambos procedimientos ofrecen resultados comparables, pero la tonometría por aplanación es de difícil aplicación en el conejo despierto, razón por la cual optamos en nuestro trabajo por utilizar el segundo de ellos.

En la Tabla nº 1 están recogidos los resultados de aplicar esta técnica en un grupo de 20 conejos. Teniendo en cuenta que en tonometría se consideran valores normales de rigidez ocular a los situados en torno a la cifra $E = 0,0215$, (KOLKER y HETHERINGTON, 1975), el valor promedio obtenido por nosotros, $E = 0,0218$, puede ser considerado como enteramente normal.

Aceptada una rigidez ocular normal, estos datos tonométricos nos permiten asimismo establecer la presión intraocular de nuestros conejos (Tabla nº 2). También este dato puede ser considerado como normal, dado que se acepta que la presión intraocular normal promedio del conejo se sitúa en torno a los 19-20 mm Hg.

2.- Radio de curvatura de la córnea. Este factor influye también decisivamente en las medidas tonométricas, pero su apreciación exacta exige el sacrificio de los animales, lo cual es incompatible con la esencia de nuestra experiencias, en las cuales consideramos imprescindible la supervivencia de los conejos. No obstante, el hecho de que las medidas previas de P_0 y de E caen dentro de la normalidad, nos permite inducir que también el radio de curvatura corneal es normal en nuestros animales, pues en el caso contrario tampoco lo serían las medidas de la presión intraocular.

TABLA N^o 1. CALCULO DEL COEFICIENTE DE RIGIDEZ OCULAR DEL CONEJO POR PROCEDIMIENTO TONOMETRICO.

CONEJO N ^o	LECTURA DE LA ESCALA		RIGIDEZ OCULAR E
	5,5 g.	10,0 g.	
1	3,5	8,0	0,0244
2	3,0	7,5	0,0244
3	3,0	7,5	0,0244
4	5,0	10,0	0,0182
5	4,5	9,5	0,0180
6	5,0	9,5	0,0246
7	4,0	9,0	0,0177
8	4,0	8,5	0,0245
9	4,0	8,5	0,0245
10	4,0	9,0	0,0177
11	3,0	8,0	0,0173
12	5,0	10,0	0,0182
13	4,0	8,5	0,0245
14	3,0	7,5	0,0244
15	3,0	7,5	0,0244
16	3,0	8,0	0,0173
17	4,5	9,0	0,0244
18	3,0	7,5	0,0244
19	3,0	8,0	0,0173
20	4,0	8,5	0,0245

$$\bar{x} = 0,0218$$

$$s = 0,0034$$

TABLA N^o 2. VALORES DE LA PRESION INTRAOCULAR DE LOS CONEJOS (P_o) EN CONDICIONES BASALES. DETERMINACIONES PREVIAS PARA LA SELECCION DE LOS ANIMALES.

CONEJO N ^o	LECTURA DE LA ESCALA TONOMETRO	P_o (mmHg)
1	3,5	22,4
2	3,0	24,4
3	3,0	24,4
4	5,0	17,3
5	4,5	18,9
6	5,0	17,3
7	4,0	20,6
8	4,0	20,6
9	4,0	20,6
10	4,0	20,6
11	3,0	24,4
12	5,0	17,3
13	4,0	20,6
14	3,0	24,4
15	3,0	24,4
16	3,0	24,4
17	4,5	18,9
18	3,0	24,4
19	3,0	24,4
20	4,0	20,6

$$\bar{x} = 21,55$$

$$s = 2,71$$

Los seis conejos seleccionados para efectuar nuestro trabajo fueron los consignados en las Tablas n^o 1 y n^o 2 con los números 3, 4, 7, 8, 12 y 18. Sus datos promedio de presión intraocular y de rigidez ocular fueron los siguientes: $P_o = 20,77 \pm 1,42$ mm Hg; $E = 0,0212 \pm 0,0016$.

B.- CALIBRACION DEL TONOMETRO

El tonómetro de Schiøtz tal como fué inicialmente calibrado por su creador implicaba, en el momento de su introducción, importantes errores en la medida de la presión intraocular. Esta limitación fué subsanada posteriormente por FRIEDENWALD (1954), quien volvió a calibrarlo con exactitud mediante la utilización de ojos humanos normales enucleados; los puntos obtenidos tras representar las unidades de medida del tonómetro frente a la presión intraocular, se ajustan a una curva logarítmica con un coeficiente de determinación $r = 0,9998$, tal como puede apreciarse en la Figura n^o 1.

No obstante, con el fin de verificar que el tonómetro utilizado por nosotros se ajusta bien a la curva de calibración de FRIEDENWALD, diseñamos un sistema cerrado que nos permitió la calibración de nuestro instrumento por procedimientos manométricos. En esencia nuestro sistema consta de un manómetro de mercurio, una de cuyas ramas está en comunicación con una pequeña cámara, de dimensiones próximas a las del ojo del conejo, cerrada por una superficie de goma fina; a través de la otra rama del manómetro podemos fácilmente inducir cambios controlados de la presión existente en la cámara. Aplicando el tonómetro sobre la superficie de go

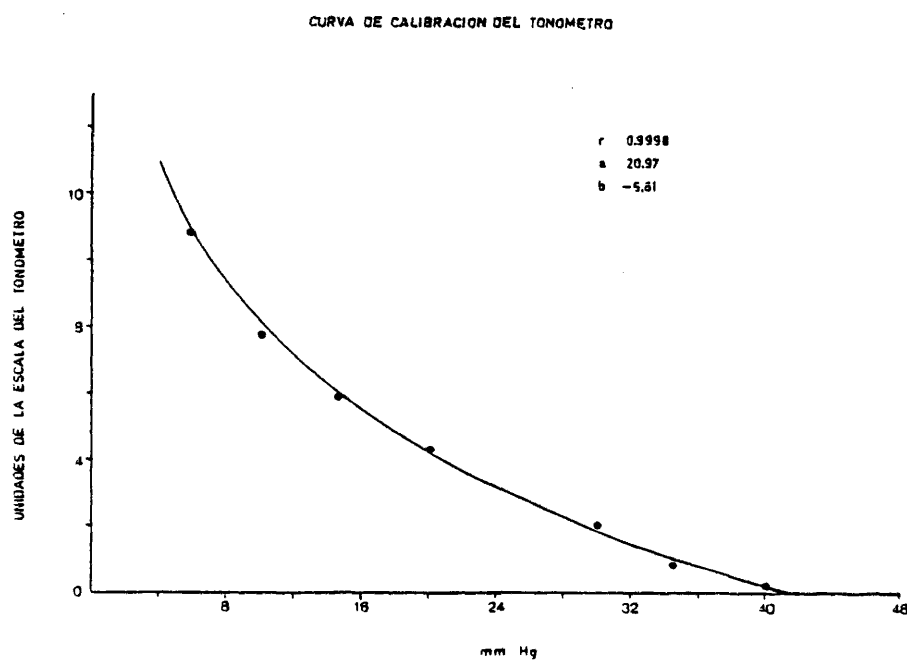


Figura n^o 1. Calibración del tonómetro de Schiøtz.
La curva corresponde a la calibración de Frieden-
wald y los puntos a la obtenida con nuestro siste-
ma

ma podemos determinar con exactitud las unidades de desplazamiento de la aguja sobre la escala de medida del aparato, en relación con la presión creada en el sistema.

En la Figura nº 1 -los puntos corresponden a las medidas practicadas con el sistema arriba descrito- se observa claramente que nuestro tonómetro se ajustó con gran precisión a la curva de calibración de FRIEDENWALD.

En definitiva, pues, consideramos que las medidas de la presión intraocular consignadas en nuestro trabajo poseen un valor absoluto, por cuanto hemos contemplado y controlado todos aquellos aspectos, técnicos e instrumentales, que lo posibilitan.

C.- INFLUENCIA DEL ANESTESICO LOCAL.

Por su misma esencia, la tonometría exige la aplicación de un fármaco anestésico local en la conjuntiva del conejo, como paso previo a la aplicación del instrumento sobre la córnea. De no hacerse así, la presencia de un cuerpo extraño en el ojo ocasionaría una reacción de rechazo del animal capaz de imposibilitar o de alterar las medidas de la presión.

En nuestro trabajo hemos utilizado, con este fin, una solución de Tetracaina al 0,5% en agua destilada. Aunque esta conducta es habitual en la práctica de la tonometría (VALE y COX, 1978), con el fin de descartar cualquier posible influencia del anestésico local sobre el diámetro de la pupila o la presión intraocular, llevamos a cabo un estudio previo de los efectos de la Tetracaina sobre dichos parámetros; los resultados del mismo están recogidos en las Tablas nº 3 y nº 4, en las cuales puede

- 36 -

apreciarse que la aplicación del anestésico local no ocasionó ninguna modificación estadísticamente significativa de dichos parámetros.

TABLA N° 3 . TETRACAINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		8,52	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56
II		6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
III		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56
IV		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88
\bar{x}		7,15	6,99	6,99	6,88	6,99	6,99	7,11	6,99	6,99	6,88	6,88	7,11
s		0,67	0,28	0,28	0,00	0,28	0,28	0,35	0,28	0,28	0,00	0,43	0,35

O O O O O O O O O O O O O

O $p > 0,05$

A $p < 0,05$

B $p < 0,025$

C $p < 0,0125$

D $p < 0,01$

E $p < 0,005$

F $p < 0,0025$

G $p < 0,0005$

TABLA N° 4 . TETRACAINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		12,20	14,60	11,20	11,20	12,20	12,20	12,20	12,20	14,60	12,20	14,60	12,20
II		20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60
III		24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	24,40
IV		20,60	20,60	24,40	24,40	20,60	20,60	18,90	17,30	20,60	20,60	20,60	20,60
V		17,30	17,30	24,40	24,40	22,40	20,60	22,40	20,60	18,90	18,90	17,30	24,40
VI		17,30	20,60	20,60	20,60	20,60	17,30	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40
\bar{x}		18,73	19,68	20,38	19,75	18,95	18,10	18,38	18,73	19,40	19,30	19,98	19,63
s		4,14	3,36	5,34	4,98	3,70	3,31	3,49	4,14	3,33	4,29	3,53	4,72

O O O O O O O O O O O O O

II.- MEDIDA DEL DIAMETRO MAYOR DE LA PUPILA

Existen distintos procedimientos para la medida y evaluación del tamaño de la pupila, siendo los mas comúnmente utilizados en la práctica los siguientes:

- 1.- Medida "de visu" de los diámetros pupilares
- 2.- Comparación del tamaño de la pupila con superficies conocidas.
- 3.- Valoración planimétrica de la superficie de la pupila.

Esta última técnica exige fotografiar la pupila y luego, tras su ampliación, medir planimétricamente la superficie pupilar. Obviamente, la técnica es costosa y lenta, razones por las cuales rara vez se utiliza en experiencias como la nuestra en las que se practican evaluaciones frecuentes durante períodos de tiempo prolongados.

En cuanto al segundo procedimiento, posee un interés muy limitado por la dificultad que supone la comparación de dos superficies, una de las cuales -la pupila del animal de experimentación- puede mostrar un perímetro irregular.

Por todas estas razones, la técnica elegida por nosotros ha sido la medida directa del diámetro pupilar, la cual constituye, por otra parte, el procedimiento mas comúnmente utilizado.

Para practicar las medidas construimos dos cilindros rígidos, de 34 cm. de longitud y 3 cm. de diámetro, a uno de cuyos extremos adherimos un papel transparente milimetrado; aplicando el ojo del experimentador en el extremo opuesto resulta, de es

ta forma, muy sencillo medir el diámetro de la pupila. Para evitar los errores de medida secundarios a variaciones de la distancia entre el ojo del experimentador y el objeto medido, los cilindros fueron fijados sobre un soporte, perpendiculares a la superficie pupilar y dejando una distancia, siempre la misma, de 15 cm. entre el extremo del cilindro y el ojo del animal. Aunque estas condiciones fueron mantenidas constantes en todas las experiencias, las medidas así practicadas muestran solo un valor relativo, puesto que la distancia entre el objeto a medir y la cuadrícula milimetrada implica siempre un error de apreciación; no obstante, estas medidas relativas pueden ser fácilmente transformadas a valores absolutos (mm. reales) multiplicándolas por un factor de calibración, que en nuestras condiciones experimentales es el siguiente: $F_c = 1,375$. Este factor fué calculado colocando un objeto de dimensiones conocidas a 15 cm. del extremo del cilindro y practicando medidas repetidas del mismo; concretamente, con una línea recta de 10 mm de longitud, dispuesta verticalmente al ojo del experimentador y a la distancia señalada, obtuvimos un tamaño relativo promedio de $7,27 \pm 0,004$ mm. tras repetir 50 veces la misma medida, de forma que dividiendo el tamaño real por el tamaño medido obtuvimos el factor de calibración antes referido.

Finalmente, queremos señalar que, en nuestras experiencias, las modificaciones del diámetro mayor de la pupila inducidas por los fármacos en el ojo tratado, ha sido referidas a los valores medidos en dicho ojo previamente al tratamiento por dos

razones: a.- los cocientes midriáticos o mióticos utilizados por algunos autores no nos han permitido conseguir una mejor aproximación que con nuestras medidas; y b.- Tomar como referencia el diámetro del ojo contralateral, no tratado, no es una conducta apropiada ya que, con bastante frecuencia, hemos podido apreciar respuestas consensuales en dicho ojo.

III.- MEDIDA DEL COEFICIENTE DE FACILIDAD DE DRENAJE
(C) Y DE LA VELOCIDAD DE FORMACION DEL HUMOR ACUOSO (F).

Según demostró GOLDMANN (1951), la presión intraocular, P_o (mm Hg), varía en razón directa de la velocidad de producción del humor acuoso, F (μ l/minuto) y de la presión venosa episcleral, P_v (mm Hg), y en razón inversa a la facilidad de drenaje, C (μ l/minuto/mm Hg). Esto puede ser formulado de la siguiente manera:

$$P_o = F/C + P_v \quad (1)$$

o lo que es igual,

$$C = F/(P_o - P_v) \quad (2)$$

Teniendo en cuenta que, con una facilidad de drenaje, C , concreta, para que en el interior del ojo exista una presión determinada la cantidad de humor acuoso formada por unidad de tiempo debe ser exactamente igual a la cantidad drenada en dicho tiempo, en (1) y (2) F es sinónimo tanto de velocidad de formación como de drenaje del humor acuoso. Por otra parte, de la ecuación (2) se infiere que el coeficiente de facilidad de drenaje puede ser calculado a partir de las medidas de la presión intraocular, de la presión venosa episcleral y de la velocidad de flujo del humor acuoso.

Existen distintos métodos para la medida de estos dos parámetros de la dinámica del humor acuoso:

A.- METODOS QUIMICOS:

1.- Transferencia de sustancias de prueba. Este método se basa en medir la transferencia al humor acuoso de sustancias,

como el Acido para-aminohipúrico o Yoduros, administrados sistémicamente. Una vez alcanzado el equilibrio entre las concentraciones de dichas sustancias en el ojo y en la sangre, mediante punciones repetidas en la cámara anterior del ojo es posible seguir el ritmo con que desaparecen del humor acuoso.

2.- Método de la Fluoresceína. Es en realidad una variante del anterior, pues se basa igualmente en evaluar la Fluoresceína que penetra en el ojo tras ser administrada por vía endovenosa.

3.- Evaluación por fotogramas. Desarrollado por HOLM (1968), este método se basa en la apreciación, mediante fotografías en sucesión rápida de secciones ópticas de la cámara anterior, de la velocidad de paso del humor acuoso desde la cámara posterior del ojo a la anterior. Para ello, con la pupila en miosis, se induce una fluorescencia de la cámara anterior por iontoforesis y en estas circunstancias, el humor acuoso que está pasando a la cámara anterior aparece en los fotogramas como una vesícula no fluorescente cuya velocidad de crecimiento nos ofrece una medida de la velocidad de transferencia del humor acuoso.

B.- METODOS FISICOS

1.- Perfusión a presión constante. Este procedimiento se basa en forzar el paso a través del ojo de un volumen determinado de líquido, I ($\mu\text{l}/\text{min.}$), mediante su perfusión a una presión determinada, P_I (mm Hg). Con este método, el coeficiente de facilidad de drenaje, C , puede ser calculado mediante la ecuación:

$$C = I / (P_I - P_O) \quad (3)$$

En cuanto a la velocidad de formación del humor acuoso, F, se calcula fácilmente a partir de (1) y (2).

2.- Perfusión con incremento súbito de la presión. Se fundamenta en que la introducción rápida de un volumen de líquido dentro del ojo determina un brusco incremento de la presión intraocular; midiendo a partir de ese momento la caída de la presión hasta su estado de equilibrio, es posible evaluar la facilidad de drenaje.

3.- Copilla de succión perilímbica. Con un fundamento similar al anterior, este método se basa, asimismo, en provocar una elevación de la presión intraocular mediante la obstrucción de los canales de eliminación con una copilla de succión.

4.- Tonografía. Este método se basa en la observación, ya antigua, de que el masaje sobre el ojo induce un descenso de la presión intraocular. El objeto de la tonografía es, precisamente, cuantificar el efecto del masaje mediante la aplicación de un tonómetro tipo Schiøtz sobre el ojo, durante un período de tiempo prolongado (habitualmente esto se practica durante 4 minutos); el efecto del masaje es provocado aquí por el peso del tonómetro, que fuerza así la salida de un volumen de humor acuoso fuera del ojo y, con ello el descenso de la presión intraocular.

De los distintos procedimientos hasta aquí reseñados, los métodos químicos son, en general, complejos y están sujetos a numerosos factores de error (especialmente en lo que se refiere al paso de sustancias hasta el interior del ojo), algunos exigen un elevado número de animales para alcanzar resultados precisos y en otros, como la evaluación mediante fotogramas, es difí-

cil alcanzar un nivel de cuantificación exacto; por estas razones, en la práctica suele recurrirse a los métodos físicos y, entre ellos, a la tonografía por ser un procedimiento sencillo y altamente preciso. Este es, también, el método elegido por nosotros.

Cálculo de C y de F mediante Tonografía.

Durante la tonografía, la aplicación del tonómetro sobre el ojo determina un incremento brusco de la presión intraocular desde su nivel pretonográfico (P_o o presión real del ojo en estado de reposo) hasta otro mas elevado (P_{tav} o presión intraocular promedio durante la tonografía); por otra parte, si la tonografía se prolonga durante 4 minutos, el peso del tonómetro provoca una indentación progresiva de la córnea y fuerza la expulsión fuera del ojo de un volumen determinado de líquido (ΔV) hasta que la presión desciende a su nivel inicial en reposo. La cantidad de microlitros por minuto expulsados, para un gradiente de presión concreto, nos da la medida del coeficiente de facilidad de drenaje (C), lo cual puede ser formulado así (GRANT, 1950, 1951):

$$C = \frac{\Delta V}{4 (P_{tav} - P_o)} \quad (4)$$

En la práctica de la tonografía se aceptan una serie de presupuestos básicos, como son que: a.- el peso del tonómetro no modifica la velocidad de secreción del humor acuoso durante la tonografía; b.- el volumen de sangre en el ojo no cambia durante el procedimiento; c.- la presión venosa episcleral es la misma que en el ojo en reposo; y d.- la facilidad de drenaje con el tonóme

tro aplicado sobre el ojo es la misma que en el ojo en reposo. No obstante, de todos estos factores al menos uno se sabe que es modificado por la tonografía, concretamente la presión venosa epiescleral, que experimenta un incremento promedio de 1,25 mm Hg, persistiendo este aumento durante toda la tonografía; los restantes factores parecen mantenerse constantes, puesto que los resultados de la tonografía concuerdan muy bien con los obtenidos mediante procedimientos químicos o con la técnicas de perfusión.

Puesto que el incremento de la presión venosa epiescleral reduce el gradiente de presión o fuerza motriz que determina la salida del humor acuoso, la ecuación (4) debe ser corregida de la siguiente manera:

$$C = \frac{\Delta V}{4 [P_{tav} - (P_o + 1,25)]} \quad (5)$$

A partir de las lecturas de la escala del tonómetro, practicadas al inicio y a los 4 minutos de la tonografía, se pueden conocer fácilmente todos los factores de la ecuación (5) mediante el empleo de tablas confeccionadas con los datos obtenidos sobre ojos normales enucleados.

En cuanto al cálculo de la velocidad de formación del humor acuoso (F), se desprende de la ecuación:

$$F = C (P_o - P_v) \quad (6)$$

donde P_v es la presión venosa epiescleral que, en condiciones normales, es de 9 mm Hg.

Los valores de P_o , C y F en el ojo normal del conejo, calculados mediante procedimientos tonográficos, arrojan los va-

lores promedio siguientes (KOLKER y HETHERINGTON, 1975):

$$P_o = 20 \text{ mm Hg}$$

$$C = 0,33 \text{ } \mu\text{l/min/mm Hg}$$

$$F = 3,5-4,0 \text{ } \mu\text{l/min}$$

DINAMICA EXPERIMENTAL

Una vez decididas las técnicas mas adecuadas para la me
dida de los distintos parámetros de estudio así como los animales
idóneos, procedimos al diseño de las experiencias teniendo en
cuenta para ello los siguientes aspectos:

- 1.- Requisitos indispensables para la práctica de la
tonometría.
- 2.- Iluminación adecuada y constante para la medida del
diámetro pupilar.
- 3.- Intervalos de medida.
- 4.- Elección de las concentraciones de los distintos
fármacos.

A.- ASPECTOS GENERALES

Como ha sido señalado en los apartados anteriores, en
la tonometría de Schiøtz cualquier maniobra brusca, como la rota
ción forzada de la columna cervical, una presión manual excesiva
sobre la región ocular, etc., puede afectar sensiblemente a las
medidas. Por ello, ante la necesidad de practicar dicha técnica
en conejos despiertos, debimos someter a los animales a un perío
do de entrenamiento previo, de dos meses de duración, durante el
cual les fueron practicadas dos tonometrías semanales a cada uno
de los conejos en las condiciones que describiremos a continua
ción; consideramos finalizado dicho período en el momento en que
ya fué posible obtener una cooperación suficiente de los anima
les. Queremos resaltar que, con esta práctica, nos ha resultado

posible obtener tonometrías fiables, como señala claramente la escasa dispersión de las medidas pretratamiento (veáanse Tablas incluidas en el capítulo Resultados), sin necesidad de recurrir a una sedación farmacológica de los conejos que pudiera haber influido en los resultados.

Las experiencias fueron efectuadas en una habitación cerrada, aislada de ruidos y sometida estrictamente a una iluminación artificial constante con el fin de evitar la influencia de las fluctuaciones lumínicas diurnas sobre el diámetro de la pupila; la intensidad lumínica medida fué siempre de 2.000 lux. Con el fin de mantener inmóviles a los animales, diseñamos unas jaulas adecuadas a su tamaño corporal y cerradas por todas sus caras excepto por la frontal; las dimensiones de dichas jaulas (longitud: 35 cm; altura: 17 cm.; Anchura: 15 cm.) permiten la permanencia del animal en una postura cómoda durante largos períodos de tiempo, pero le impiden la realización de movimientos bruscos. En su cara frontal, las jaulas muestran un orificio circular de 7 cm. de diámetro, suficiente para manipular cómodamente la cabeza del animal sin ejercer presión sobre su cuello.

Antes del inicio de las experiencias, los animales permanecieron en las jaulas durante un período mínimo de 30 minutos, con el fin de que se recuperasen del stress que su introducción en las mismas pudiera haberles supuesto. En ese momento se procedió a practicar la primera medida tonométrica y del diámetro pupilar en ambos ojos, siendo considerados estos datos como valores control o pretratamiento.

Dos minutos antes de cada lectura tonométrica se proce
dió siempre a depositar una gota de Tetracaina al 0,5% en cada
ojo, con el fin de conseguir una anestesia local que evite rea-
cciones anómalas del animal ante la aplicación del tonómetro.
Tras la primera lectura se depositaron dos gotas de la solución
del fármaco en estudio siempre en el ojo izquierdo, en tanto que
en el derecho, considerado como ojo control, se aplicaron dos go
tas del excipiente, que fué siempre agua destilada. En este pun-
to debemos resaltar dos aspectos:

1.- Tras practicar la tonometría en el ojo tratado se
procedió siempre a lavar cuidadosamente el vástago del tonómetro
con el fin de evitar que, al aplicarlo sobre el ojo derecho,
arrastrase parte del fármaco hasta dicho ojo.

2.- Aunque el ojo derecho fué considerado como control,
en el sentido de comparar con el la respuesta global inducida por
el fármaco en el ojo tratado, en cada uno de los ojos hemos tomado
como medidas control las obtenidas antes de la aplicación del
fármaco pues, como ya hemos señalado, con bastante frecuencia en
contramos respuestas consensuales significativas en el ojo dere-
cho.

En cuanto a las medidas del diámetro pupilar, no exi-
gieron la adopción de precauciones especiales salvo la de dispo-
ner el cilindro de medida perpendicular al plano de la córnea y
manteniendo siempre la distancia de 15 cm. entre el extremo del
mismo y el ojo del animal.

Con el fin de precisar la evolución en el tiempo de los
efectos de los fármacos así como la intensidad de los mismos, las

medidas de la presión intraocular y del diámetro pupilar se practicaron a intervalos de 15-30 minutos durante la primera hora, y luego cada 30 ó 60 minutos, oscilando la duración total de las experiencias entre 3,5 y 9 horas, durante las cuales los animales permanecieron sin ingerir alimento o agua. Estos períodos fueron ajustados a las características de cada fármaco, de forma que nos permitiesen precisar tanto el efecto máximo como la duración de los efectos, interrumpiéndose las experiencias cuando los parámetros de estudio hubieron alcanzado sus valores pretratamiento o niveles muy próximos a los mismos.

B.- ELECCION DE LAS CONCENTRACIONES

Con aquellas sustancias cuyas acciones oculares ya habían sido previamente estudiadas, nos basamos en los datos bibliográficos disponibles para decidir las concentraciones a utilizar en nuestro trabajo. No obstante, con aquellas otras cuya originalidad absoluta (como es el caso de los antagonistas del Calcio) o relativa (como la Dihidroergocristina) no nos ha permitido disponer de datos bibliográficos, debimos practicar una serie de tanteos hasta precisar las concentraciones activas. En todos los casos se estudió un número de concentraciones -cinco o seis- suficiente para definir una curva dosis-efecto; este número fué precisado para cada fármaco sometiendo los datos de cada grupo experimental, a medida que iban siendo obtenidos, a una representación semilogarítmica con el fin de orientarnos sobre la magnitud de los incrementos de concentración necesarios para alcanzar el efecto máximo de dicho fármaco, en tanto que la representación do

ble recíproco nos permitía precisar la calidad con que nuestros datos iban ajustándose a una curva dosis-efecto.

Las concentraciones de cada sustancia utilizadas en nuestro estudio fueron las siguientes:

1.- Sustancias activas sobre el Sistema colinérgico:

- a.- Pilocarpina: 16%, 4%, 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125%.
- b.- Atropina: 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625% y 0,0156%.

2.- Sustancias activas sobre el Sistema adrenérgico:

- a.- Isoproterenol: 2%, 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125%
- b.- Timolol: 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125% y 0,0313%.
- c.- Metoxamina: 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125% y 0,0625%.
- d.- Dihidroergocristina: 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625%, 0,0313% y 0,0156%.

3.- Sustancias antagonistas del ión Calcio:

- a.- Verapamil: 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625% y 0,0313%.
- b.- Nifedipina: 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125% y 0,0625%.

En el caso de la Dihidroergocristina y del Verapamil resultó imposible ascender en la curva dosis-efecto por arriba de los niveles señalados, puesto que concentraciones superiores al 0,5%, con la primera sustancia, y al 1% con la segunda, resultaron altamente irritantes para el ojo del conejo.

C.- MEDIDA DEL COEFICIENTE DE FACILIDAD DE DRENAJE (C) Y DE LA VELOCIDAD DE FORMACION DEL HUMOR ACUOSO (F) POR TONOGRAFIA.

Este grupo de experiencias exigió una dinámica distin-

ta, por cuanto la práctica de la tonografía obliga a mantener durante cuatro minutos el tonómetro de Schiøtz sobre el ojo del animal, lo cual es imposible de lograr con el conejo despierto. Por esta razón los animales fueron anestesiados con Uretano, administrado por vía intraperitoneal a la dosis de 1,75 g/Kg de peso.

Tras la anestesia, se dejó transcurrir un lapso de 60 minutos antes de comenzar la experiencia, con el fin de permitir la estabilización de las constantes respiratorias y cardiocirculatorias del animal; alcanzado este punto se practicó una tonografía control, desechándose todos aquellos animales cuya presión intraocular se mostrase significativamente afectada por la anestesia; de esta forma, solo fueron utilizados conejos con presiones control dentro de la normalidad.

Una vez seleccionados los animales, se procedió a depositar dos gotas de la solución del fármaco en estudio en el ojo izquierdo, repitiéndose la tonografía a los 30 y a los 60 minutos.

Puesto que con estas experiencias no hemos pretendido cuantificar los efectos del Verapamil o de la Nifedipina, sino unicamente precisar la forma como estas sustancias afectan a la dinámica del humor acuoso, es decir, si modifican la formación o el drenaje de dicho humor, las tonografías fueron practicadas frente a una sola concentración de dichos fármacos capaz de inducir efectos acusados sobre la presión intraocular. Las concentraciones elegidas fueron:

1.- Verapamil: 0,5%

2.- Nifedipina: 0,25%

RESULTADOS

En este apartado nos concretaremos a describir exclusivamente los resultados medios obtenidos a partir de la respuesta individual de los seis animales que integran cada uno de los grupos experimentales, señalando asimismo los momentos en que dichos efectos muestran diferencias significativas respecto a los valores pretratamiento. Consideramos justificada esta conducta por entender que extendernos en una descripción mas pormenorizada de nuestros resultados, no conduciría sino a la repetición de unos datos que ya están suficientemente ilustrados en las Tablas y Figuras incluidas en este capítulo. Si queremos señalar, no obstante, que la ausencia de efectos estadísticamente significativos en determinados momentos, no siempre debe entenderse como ausencia de respuesta, puesto que en muchas ocasiones este hecho

- 55 -

solo refleja la no coincidencia en el tiempo de los efectos inducidos por el fármaco en cada uno de los animales.

I.- SUSTANCIAS ACTIVAS SOBRE EL SISTEMA COLINERGICO

A.- PILOCARPINA

1.- Presión Intraocular

Los efectos de la Pilocarpina sobre la presión intraocular están recogidos en las Tablas nº 5 a nº 18 y en la Figura nº 2, en las cuales se aprecia:

a.- Aplicada a la concentración 16%, esta sustancia indujo una reducción de la presión intraocular en el ojo tratado (Tabla nº 5), que fué estadísticamente significativa durante la primera hora así como en los minutos 180 y 210. En los restantes tiempos, las medidas fueron siempre inferiores a la presión existente antes del inicio de la experiencia, si bien las diferencias carecieron de significación estadística. En el ojo control hubo también un descenso de la presión intraocular (Tabla nº 6) aunque carente de significación.

b.- A la concentración 4%, la Pilocarpina produjo un descenso de la presión intraocular en el ojo tratado, estadísticamente significativo en todos los tiempos medidos (Tabla nº 7). En el ojo control (Tabla nº 8) la respuesta fué cualitativamente similar, si bien los descensos solo fueron significativos entre los minutos 45 y 180.

c.- La Pilocarpina al 1% redujo la presión intraocular en el ojo tratado (Tabla nº 9), aunque los decrementos solo poseyeron significación estadística entre los minutos 60 y 210; también hubo un descenso significativo de este parámetro a los 540 minutos. En cuanto al ojo control, (Tabla nº 10), solo hubo un

descenso significativo a los 210 minutos del inicio de la experiencia, siendo los restantes valores estadísticamente similares al inicial.

d.- Al 0,5%, la Pilocarpina provocó una hipotensión ocular en el ojo tratado (Tabla n^a 11), estadísticamente significativa entre los minutos 30 y 210. En el ojo control (Tabla n^a 12) la respuesta solo fué significativa entre los minutos 45 y 150.

e.- La Pilocarpina al 0,25% indujo una respuesta hipotensora en el ojo tratado, cualitativamente similar a la descrita en los apartados anteriores (Tabla n^a 13), si bien las medidas no fueron significativamente diferentes a las iniciales en los minutos 30, 60 y 540. En cuanto al ojo control (Tabla n^a 14) se dió también una respuesta hipotensora estadísticamente significativa entre los minutos 60 y 210.

f.- Al 0,125%, aunque la Pilocarpina tendió a reducir la presión intraocular, esta respuesta solo fué significativa, en el ojo tratado, entre los minutos 210 y 540 (Tabla n^a 15). En el ojo control no hubo efectos significativos (Tabla n^a 16).

En la Tabla n^a 17 se recogen los efectos hipotensores máximos provocados, en el ojo tratado, por las distintas concentraciones de Pilocarpina. Expresados como porcentaje de descenso respecto a la presión intraocular pretratamiento, dichos efectos suponen el 23,9% para la concentración 16%, el 22,9% para la concentración 1%, el 18,1% para la concentración 0,5%, el 15,2% para la concentración 0,25% y el 10,6% para la concentración 0,125%

Es de destacar en estos resultados, que no existen diferencias significativas entre los efectos producidos por las concentraciones de Pilocarpina comprendidas entre el 0,5% y el 16% ($p > 0,05$), si bien existe una buena relación dosis-efecto entre ellas (Figura n° 3).

En cuanto al ojo control (Tabla n° 18) el efecto máximo correspondiente a las concentraciones 16%, 4%, 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125% de Pilocarpina, supone el 20,8%, 24,1%, 14,2%, 19,7%, 20,8% y 4,1%, respectivamente, de los valores iniciales, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas entre los cinco primeros valores; solo la concentración 0,125% no tuvo efecto hipotensor. También aquí encontramos una buena relación dosis-efecto (Figura n° 4).

2.- Díametro pupilar

En las Tablas n° 19 a n° 32 y en la Figura n° 5, se recogen los efectos de la Pilocarpina sobre el diámetro pupilar, destacando en las mismas:

a.- Aplicada tópicamente, la Pilocarpina al 16% indujo una miosis, estadísticamente significativa, que se inició a los 15 minutos y persistió hasta los 180 minutos (Tabla n° 19). En el ojo control no se observó modificación significativa alguna del diámetro pupilar (Tabla n° 20).

b.- A la concentración 4%, la Pilocarpina provocó en el ojo tratado un efecto miótico significativo entre los minutos 15 y 150; también a los 480 minutos se observó un cambio similar (Tabla n° 21). En el ojo control hubo un efecto midriático esta-

dísticamente significativa, que se inició a los 15 minutos y persistió hasta los 180 minutos (Tabla n^a 19). En el ojo control no se observó modificación significativa alguna del diámetro pupilar (Tabla n^a 20).

b.- A la concentración 4%, la Pilocarpina provocó en el ojo tratado un efecto miótico significativo entre los minutos 15 y 150; también a los 480 minutos se observó un cambio similar (Tabla n^a 21). En el ojo control hubo un efecto midriático estadísticamente significativo solo en los valores medidos a los 30, 45, 180 y 420 minutos (Tabla n^a 22).

c.- La Pilocarpina al 1% indujo, en el ojo tratado, una reducción significativa del diámetro pupilar que se inició a los 15 minutos y persistió hasta los 150 minutos; a los 420 minutos también se observó dicho efecto (Tabla n^a 23). En cuanto al ojo control, se detectó un efecto midriático a los 15-30, 120-150 y 480 minutos (Tabla n^a 24).

d.- Al 0,5%, la Pilocarpina provocó una miosis en el ojo tratado, que fué significativa entre los 15 y los 120 minutos (Tabla n^a 25), mientras que en el ojo control no se observó ningún efecto estadísticamente significativo (Tabla n^a 26).

e.- La Pilocarpina al 0,25% indujo modificaciones similares a las descritas en el ojo tratado, entre los minutos 15 y 150 (Tabla n^a 27) y en el ojo control hubo una midriasis entre los minutos 15 y 540 (Tabla n^a 28).

f.- La Pilocarpina al 0,125% provocó una miosis que persistió entre los 15 y los 60 minutos, en el ojo tratado (Tabla n^a 29), mientras que en el ojo control solo se detectó un efecto

midriático en los minutos 60 y 90 (Tabla nº 30).

En la Tabla nº 31 se recoge el efecto miótico máximo inducido por las distintas concentraciones de Pilocarpina en el ojo tratado. Expresado en porcentaje respecto al valor inicial, los decrementos máximos supusieron el 21,8%, el 22,6%, el 23,4%, el 21,3%, el 20,1% y el 16,3%, para las concentraciones 16%, 4%, 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125%, respectivamente. Aunque existe una buena relación dosis-efecto (Figura nº 6), los efectos máximos alcanzados con las distintas concentraciones no muestran diferencias estadísticamente significativas.

Los valores correspondientes al efecto midriático máximo en el ojo control se recogen en la Tabla nº 32. Expresados en porcentaje respecto al valor inicial, dicho efecto supuso el 1,4%, el 9,9%, el 11,7%, el 4,9%, el 20,0% y el 6,6% para las concentraciones 16%, 4%, 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125%, respectivamente; dichas modificaciones no muestran relación dosis-efecto ($r = 0,3555$).

3.- Correlación Diametro pupilar-Presion Intraocular

En el ojo tratado existe una buena correlación lineal ($r = 0,9499$) entre los efectos máximos obtenidos sobre el diámetro pupilar y la presión intraocular (Figura nº 7); en el ojo control no se dió dicha correlación.

B.- ATROPINA

1.- Presión intraocular

En las Tablas nº 33 a nº 48 y en la Figura nº 8 están

recogidos los efectos de la Atropina sobre la presión intraocular, destacando en las mismas los siguientes aspectos:

a.- Aplicada a la concentración 1%, la Atropina indujo en el ojo tratado un efecto hipertensor que se inició a los 15 minutos y persistió hasta los 60-90 minutos, siguiendo a esto una fase de hipotensión que se prolongó hasta el minuto 480 (Tabla n^a 33); no obstante, las modificaciones reseñadas carecieron de significación estadística. En el ojo control (Tabla n^a 34) hubo también una fase inicial de hipertensión hasta el minuto 90, siguiendo a esto un descenso de la presión intraocular, que se mantuvo por debajo de los valores iniciales a lo largo de toda la experiencia; también aquí estos cambios carecieron de significación estadística, excepto en los minutos 15 y 540.

b.- La Atropina al 0,5% provocó en el ojo tratado un descenso de la presión intraocular, excepto en los minutos 15 y 30 (Tabla n^a 35), si bien estas modificaciones carecieron de significación estadística. En la Tabla n^a 36 puede apreciarse que, en el ojo control, la presión intraocular siguió un comportamiento irregular, con fluctuaciones no significativas por arriba y por debajo de los valores iniciales, a todo lo largo de la experiencia.

c.- Al 0,25%, la Atropina indujo en el ojo tratado una breve fase de aumento de la presión intraocular (minutos 15 y 30) a la que siguió un descenso de dicho parámetro por debajo de los valores pretratamiento hasta el minuto 540 (Tabla n^a 37), si bien estas modificaciones solo fueron estadísticamente significativas

entre los 150 y 210 minutos. En el ojo control (Tabla n^o 38) la presión intraocular siguió un comportamiento cualitativamente si milar, con la única excepción de que el efecto hipotensor también fué estadísticamente significativo en el minuto 540.

d.- La Atropina al 0,125% ocasionó un incremento de la presión intraocular en el ojo tratado que persistió durante los 540 minutos de la experiencia (Tabla n^o 39), aunque dicha modifi cación solo fué significativa en el minuto 30. El ojo control ex perimentó modificaciones similares (Tabla n^o 40).

e.- A la concentración 0,0625%, la Atropina determinó un descenso de la presión intraocular en el ojo tratado, que fué estadísticamente significativo entre los minutos 90 y 180, así como en el minuto 540 (Tabla n^o 41). En el ojo control, la presión intraocular evolucionó de forma cualitativamente similar (Tabla n^o 42), experimentando descensos significativos en los mi nutos 60, 150, 210 y 480.

f.- La Atropina al 0,0156% determinó un pequeño incremento de la presión en el ojo tratado durante los primeros 30 mi nutos de la experiencia, siguiendo a ello un ligero descenso de, dicho parámetro entre los minutos 45 y 210, para ascender nuevamente por arriba de los valores pretratamiento a partir del minu to 420 (Tabla n^o 43), si bien ninguna de estas modificaciones fué estadísticamente significativa. Un comportamiento cualitativamen te similar pudo apreciarse en el ojo control (Tabla n^o 44).

Dado que la Atropina determinó efectos tanto hipertenso res como hipotensores, en las Tablas n^o 45 a 48 hemos recogido

los efectos máximos que, en ambos sentidos, se dieron con las distintas concentraciones de dicha sustancia. En el ojo tratado, la Atropina indujo efectos hipertensores máximos que supusieron, respecto a los valores pretratamiento, el 13,8%, el 12,5%, el 11,2%, el 13,9%, el 10,6% y el 10,6% para las concentraciones 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625% y 0,0156%, respectivamente (Tabla nº 45), si bien estos efectos solo fueron significativos para las concentraciones 0,25%, 0,125% y 0,0625%; dichos efectos mostraron una discreta relación dosis-efecto ($r = 0,7479$) siendo, asimismo, destacable la ausencia de diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$). En el ojo control (Tabla nº 46) los efectos hipertensores máximos alcanzaron, en el mismo orden antes reseñados, el 22,3%, el 11,6%, el 17,4%, el 25,2%, el 1,6% y el 9,7%, respecto a las cifras iniciales, siendo estadísticamente significativos los incrementos tensionales correspondientes a las concentraciones 1%, 0,25% y 0,125%; tampoco aquí hubo una buena relación dosis-efecto ($r = 0,1122$) ni diferencias significativas entre los efectos máximos alcanzados con las concentraciones 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125%.

En cuanto al efecto hipotensor máximo, supuso en el ojo tratado el 19,6%, el 14,7%, el 20,9%, el 5,1%, el 15,4% y el 14,1% de los valores pretratamiento, para las concentraciones 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625% y 0,0156% (Tabla nº 47), siendo estadísticamente significativas las modificaciones inducidas por las concentraciones reseñadas en 1ª, 3ª, 5ª y 6ª lugar; a nivel de dicho efecto hipotensor tampoco encontramos relación dosis-

efecto ($r = 0,0283$), ni existen diferencias significativas entre los efectos inducidos por las tres concentraciones. En el ojo control (Tabla n° 48) alcanzó el 15,1%, 15,0%, 16,9%, 13,0%, 21,7% y 12,7%, siendo estadísticamente significativo para las tres primeras concentraciones así como para la 5ª, si bien no pudimos detectar ninguna relación dosis-efecto ($r = 0,4821$); en este ojo no encontramos diferencias significativas entre los efectos inducidos por las distintas concentraciones de Atropina.

2.- Diámetro Pupilar

En las Tablas n° 49 a n° 62 y en la Figura n° 9 están recogidos los efectos de la Atropina sobre el diámetro pupilar, destacando en las mismas:

a.- En el ojo tratado, la Atropina al 1% indujo una mi^driasis acusada, que fué estadísticamente significativa durante los 540 minutos que duró la experiencia (Tabla n° 49). En el ojo control se dió una respuesta similar (Tabla n° 50).

b.- Esta misma respuesta se dió, tanto en el ojo tratado como en el control para las concentraciones 0,5% (Tablas n° 51 y n° 52), 0,25% (Tablas n° 53 y n° 54) y 0,125% (Tablas n° 55 y 56).

c.- La Atropina al 0,0625% ocasionó también una respuesta midriática en el ojo tratado que persistió, a niveles significativos, durante toda la experiencia (Tabla n° 57), si bien en el ojo control, aunque se apreció una tendencia a la dilatación pupilar, dicha respuesta solo fué significativa en el minuto 120 (Tabla n° 58). Con la concentración 0,0125%, la respuesta a la Atro

pina fué cualitativamente similar (Tablas n^o 59 y n^o 60).

En cuanto al efecto midriático máximo, en el ojo tratado supuso el 35,1%, 34,0%, 35,0%, 31,2%, 26,6% y 23,3% de los valores pretratamiento para las distintas concentraciones de Atropina (Tabla n^o 61); desde el punto de vista estadístico, la respuesta fué siempre altamente significativa y mostró una buena relación dosis-efecto (Figura n^o 10). En el ojo control (Tabla n^o 62) el efecto máximo alcanzó el 27,0%, 28,7%, 31,5%, 31,5%, 9,8% y 5,0% respecto a los valores iniciales, siendo estadísticamente significativo para las concentraciones 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%; también aquí hubo una buena relación dosis-efecto (Figura n^o 11), pero no apreciamos diferencias significativas entre los efectos de las cuatro concentraciones mayores ($p > 0,05$)

3.- Correlación Diametro pupilar-Presion intraocular

Sólo se pudo objetivar una discreta correlación, tanto en el ojo tratado ($r = 0,6837$) como en el ojo control ($r = 0,8068$) respecto al efecto hipertensor. En cuanto al efecto hipotensor no hubo correlación ni en el ojo tratado ($r = 0,4376$) ni en el control ($r = 0,0510$).

TABLA N° 5 . PILOCARPINA 16%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
II	17,30	10,20	10,20	12,20	10,20	14,60	12,20	10,20	10,20	12,20	17,30	12,20	12,20
III	24,40	22,40	18,90	20,60	18,90	24,40	24,40	26,60	24,40	18,90	22,40	22,40	22,40
IV	22,40	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	18,90	17,30	20,60	20,60	22,40	22,40
V	24,40	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	18,90
VI	24,40	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	20,60	24,40	24,40	24,40
\bar{x}	22,25	18,33	17,48	17,55	16,93	19,13	19,00	18,48	17,85	18,92	20,43	20,22	20,48
s	2,87	4,34	3,86	3,08	3,55	3,44	4,09	5,33	4,69	3,36	2,80	4,75	4,59

A B D D O O O A A O O O

TABLA N° 6 . PILOCARPINA 16%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	24,40	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40	18,90	18,90	20,60	22,40	22,40	22,40	20,60
II	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20
III	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40
IV	26,60	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40
V	22,40	18,90	20,60	18,90	18,90	20,60	20,60	18,90	18,90	20,60	24,40	24,40	24,40
VI	24,40	17,30	17,30	20,60	17,30	24,40	22,40	20,60	20,60	17,30	24,40	24,40	26,60
\bar{x}	22,43	18,67	18,95	19,35	18,03	21,53	20,15	18,93	19,22	19,25	20,73	21,37	21,43
s	6,20	4,77	4,84	5,23	4,06	6,36	5,33	7,73	4,78	5,02	5,36	5,56	5,68

O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 7 . PILOCARPINA 4%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	20,60	22,40
II		22,40	22,40	18,90	18,90	18,90	22,40	18,90	22,40	20,60	18,90	18,90	18,90
III		22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
IV		24,40	18,90	20,60	17,30	17,30	14,60	14,60	14,60	17,30	18,90	20,60	22,40
V		22,40	17,30	14,60	14,60	14,60	17,30	17,30	14,60	14,60	17,30	17,30	20,60
VI		24,40	20,60	18,90	18,90	20,60	18,90	20,60	20,60	18,90	22,40	24,40	20,60
\bar{x}		23,40	20,37	19,33	18,78	19,07	19,67	19,07	19,20	19,37	20,38	20,70	20,92
s		1,10	1,99	2,66	2,69	2,79	3,30	2,79	3,65	3,07	2,29	2,51	1,32

E E F F C F C D D B F A

TABLA N° 8 . PILOCARPINA 4%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		29,00	29,00	29,00	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	29,00	22,40
II		20,60	14,60	13,40	13,40	13,40	13,40	13,40	14,60	14,60	14,60	13,40	13,40
III		29,00	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV		26,60	29,00	24,40	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	18,90	20,60	24,40	20,60
V		24,40	22,40	22,40	18,90	20,60	20,60	24,40	20,60	20,60	18,90	24,40	20,60
VI		24,40	18,90	18,90	20,60	22,40	20,60	20,60	24,40	20,60	29,00	24,40	24,40
\bar{x}		25,67	23,82	22,08	20,10	20,97	20,33	20,68	21,17	20,25	21,65	22,23	22,07
s		3,22	6,19	5,37	4,12	4,08	3,72	4,17	3,64	3,34	4,91	4,40	5,26

O O C B C B B D O O O O

TABLA N° 9 . PILOCARPINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	20,60	20,60	20,60	24,40	14,60	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	18,90	20,60	18,90
II	20,60	20,60	20,60	22,40	17,30	20,60	17,30	17,30	18,90	20,60	20,60	20,60	20,60
III	20,60	22,40	20,60	22,40	22,40	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30
IV	24,40	20,60	20,60	20,60	18,90	20,60	17,30	17,30	18,90	18,90	22,40	24,40	20,60
V	24,40	20,60	18,90	20,60	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	18,90	24,40	24,40	20,60
VI	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	20,60	22,40	20,60	22,40	22,40
\bar{x}	22,17	21,20	20,62	22,13	19,08	19,80	18,25	17,97	18,48	18,78	20,70	22,17	20,07
s	1,87	0,93	1,11	1,42	3,01	2,06	2,78	2,58	2,27	2,69	2,51	1,87	1,75

O O O A A D E D B O O A

TABLA N° 10 . PILOCARPINA 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	20,60	20,60	20,60	18,90	15,90	15,90	15,90	15,90	15,90	15,90	17,30	20,60	20,60
II	20,60	20,60	20,60	18,90	18,90	18,90	17,30	15,90	15,90	15,90	17,30	18,90	20,60
III	22,40	22,40	24,40	24,40	17,30	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
IV	24,40	22,40	24,40	24,40	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40
V	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	24,40	22,40
VI	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
\bar{x}	21,62	20,95	21,95	21,38	19,37	19,37	19,37	18,87	19,20	18,53	19,67	20,48	20,43
s	2,71	1,99	2,94	3,36	3,33	3,33	3,33	3,62	4,08	3,06	3,67	3,27	2,30

O O O O O O O O A O O O

TABLA N° 11 . PILOCARPINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	22,40	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
II	24,40	24,40	24,40	20,60	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40
III	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	18,90	20,60
IV	22,40	24,40	22,40	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	20,60	24,40	22,40	20,60
V	24,40	22,40	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	22,40	20,60	20,60	22,40	20,60
VI	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40
\bar{x}	23,10	21,92	20,43	19,77	19,85	19,57	18,93	20,07	20,37	20,40	21,95	21,00	21,32
s	1,57	2,68	2,80	1,39	2,67	2,67	1,48	1,75	2,00	2,37	2,94	2,60	2,71

O A F B D G E C B O O O

TABLA N° 12 . PILOCARPINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
II	17,30	12,20	14,60	14,60	14,60	14,60	12,20	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30
III	24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	17,30	20,60	17,30	17,30	20,60	17,30	18,90
IV	24,40	24,40	24,40	20,60	22,40	20,60	22,40	20,60	24,40	20,60	24,40	24,40	20,60
V	24,40	26,60	18,90	20,60	20,60	18,90	18,90	22,40	24,40	20,60	18,90	20,60	20,60
VI	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40
\bar{x}	22,88	21,47	20,25	19,60	19,90	19,62	18,67	19,90	20,32	19,68	20,58	20,32	20,40
s	2,85	5,12	3,34	2,45	2,69	2,69	3,61	2,69	3,88	3,35	3,68	3,88	2,37

O O A A A B A O O O O O

TABLA N° 13 . PILOCARPINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
II		24,40	24,40	26,60	20,60	24,40	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60
III		24,40	18,90	24,40	24,40	29,00	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60
IV		24,40	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	24,40	24,40	24,40	26,60
V		24,40	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
VI		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,00	24,40
\bar{x}		24,40	21,58	23,50	21,87	23,90	21,32	21,62	21,32	21,95	21,95	21,32	22,87
s		0,00	2,28	2,40	1,96	3,12	2,71	2,71	2,71	2,94	2,94	2,71	2,61

B O E O D B D A A D A O

TABLA N° 14 . PILOCARPINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		24,40	18,90	24,40	17,30	15,90	14,60	14,60	14,60	17,30	17,30	17,30	18,90
II		20,60	17,30	15,90	17,30	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20
III		24,40	24,40	17,30	24,40	18,90	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60
IV		24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
V		24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40	24,40	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40
VI		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
\bar{x}		23,77	22,30	21,47	21,37	19,37	19,43	19,22	19,22	19,67	19,67	20,00	20,82
s		1,55	3,29	3,87	3,28	4,63	4,89	5,26	5,26	4,98	4,88	5,17	4,83

O O O B A A A A A O O O

TABLA N° 15 . PILOCARPINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40
II	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	20,60	24,40	20,60	22,40	20,60
III	24,40	26,60	20,60	24,40	26,60	26,60	20,60	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60
IV	24,40	24,40	24,40	26,60	24,40	24,40	26,60	26,60	26,60	24,40	24,40	24,40	24,40
V	24,40	24,40	22,40	24,40	22,40	26,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
VI	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
\bar{x}	24,07	24,43	23,10	24,43	24,10	24,47	23,17	23,47	22,53	22,17	21,53	21,83	22,17
s	0,82	1,33	1,57	1,33	1,57	1,88	2,39	2,10	2,50	1,86	1,58	1,54	1,86

O O O O O O O O O B E E B

TABLA N° 16 . PILOCARPINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	15,90	15,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
II	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
III	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV	26,60	22,40	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40
V	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40
VI	20,60	24,40	24,40	24,40	22,40	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40
\bar{x}	22,85	22,02	22,25	22,58	21,92	21,28	21,92	22,25	22,58	22,25	21,92	21,58	21,58
s	4,75	3,36	2,87	3,00	2,68	2,41	2,68	2,87	3,00	2,87	2,68	2,42	2,42

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 17 . PILOCARPINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 16%		C°: 4%		C°: 1%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	14,60
II	17,30	10,20	24,40	18,90	20,60	17,30
III	24,40	18,90	22,40	20,60	20,60	17,30
IV	22,40	17,30	24,40	14,60	24,40	17,30
V	24,40	17,30	22,40	14,60	24,40	18,90
VI	24,40	17,30	24,40	18,90	22,40	20,60
\bar{x}	22,25	16,93	23,40	18,03	22,17	17,67
s	2,87	3,55	1,10	2,77	1,86	2,00
ΔE		-5,32		-5,37		-4,50
$1/\Delta E$		-0,1881		-0,1863		-0,2222

D

F

F

ANIMAL N°	C°: 0,5%		C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	17,30	24,40	20,60	24,40	20,60
II	24,40	20,60	24,40	20,60	24,40	20,60
III	20,60	18,90	24,40	17,30	24,40	20,60
IV	22,40	18,90	24,40	20,60	24,40	24,40
V	24,40	17,30	24,40	20,60	24,40	20,60
VI	24,40	20,60	24,40	24,40	22,40	22,40
\bar{x}	23,10	18,93	24,40	20,68	24,07	21,53
s	1,57	1,48	0,00	2,25	0,82	1,58
ΔE		-4,17		-3,72		-2,53
$1/\Delta E$		-0,2400		-0,2691		-0,3947

G

F

E

TABLA N° 18 . PILOCARPINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 16%		C°: 4%		C°: 1%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	18,90	29,00	22,40	20,60	15,90
II	10,20	10,20	20,60	13,40	20,60	15,90
III	26,60	20,60	29,00	24,40	22,40	17,30
IV	26,60	20,60	26,60	18,90	24,40	22,40
V	22,40	18,90	24,40	18,90	24,40	22,40
VI	24,40	17,30	24,40	18,90	17,30	17,30
\bar{x}	22,43	17,75	25,66	19,48	21,61	18,53
s	6,20	3,90	3,22	3,76	2,71	3,06
ΔE		-4,68		-6,18		-3,08
1/ ΔE		-0,2135		-0,1617		-0,3243

O

D

A

ANIMAL	C°: 0,5%		C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	20,60	24,40	14,60	15,90	17,30
II	17,30	12,20	20,60	12,20	20,60	20,60
III	24,40	17,30	24,40	17,30	29,00	24,40
IV	24,40	20,60	24,40	22,40	26,60	22,40
V	24,40	18,90	24,40	22,40	24,40	22,40
VI	22,40	20,60	24,40	24,40	20,60	24,40
\bar{x}	22,88	18,37	23,77	18,33	22,85	21,92
s	2,85	3,30	1,55	4,91	4,74	2,68
ΔE		-4,52		-4,86		-0,93
1/ ΔE		-0,2214		-0,2048		-1,0714

B

B

O

PILOCARPINA

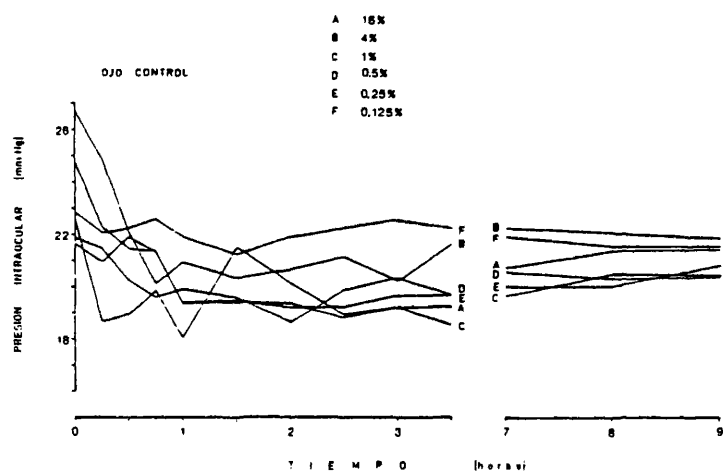
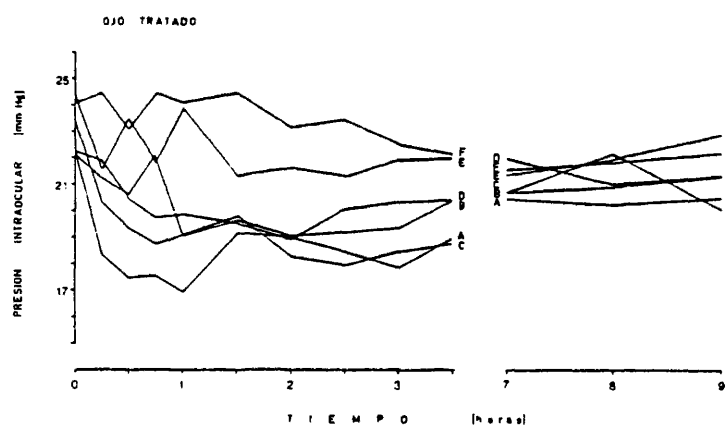


Figura n° 2. Evolución en el tiempo de los efectos de la pilocarpina sobre la presión intraocular

PILOCARPINA

OMO TRATADO

- 75 -

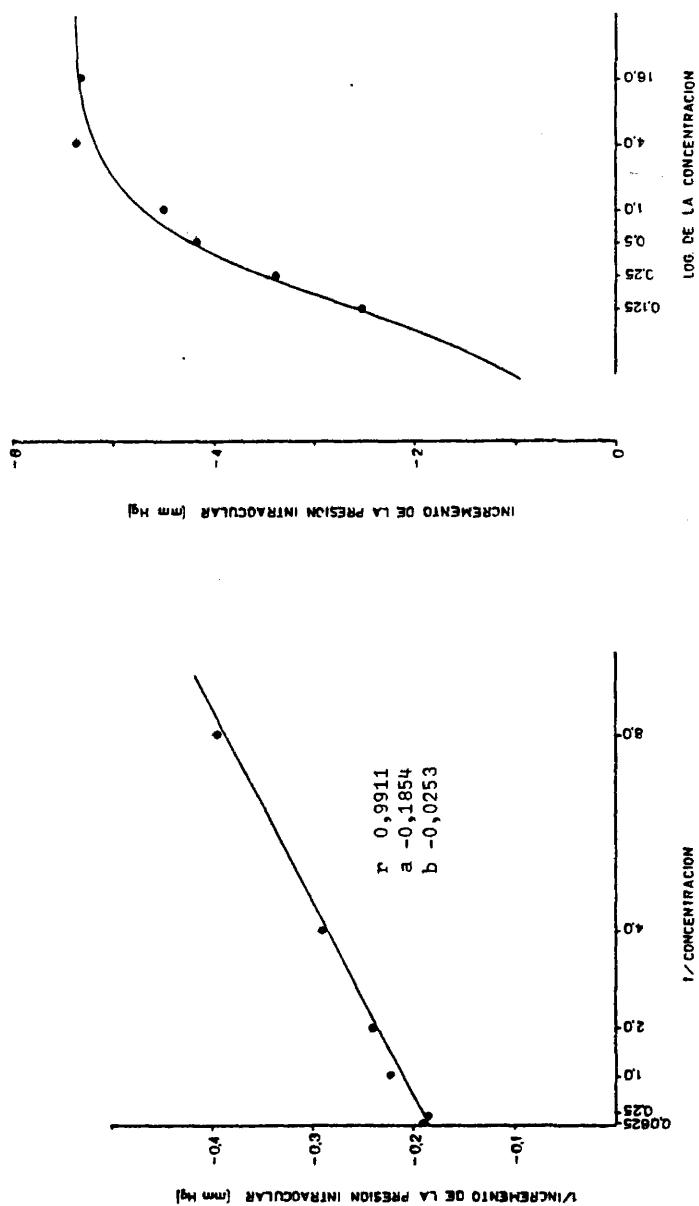


Figura n° 3. Relación dosis-efecto de la Pilocarpina sobre la presión intraocular en el ojo tratado. Representación doble recíproca y semilogarítmica

PILOCARPINA
OJO CONTROL

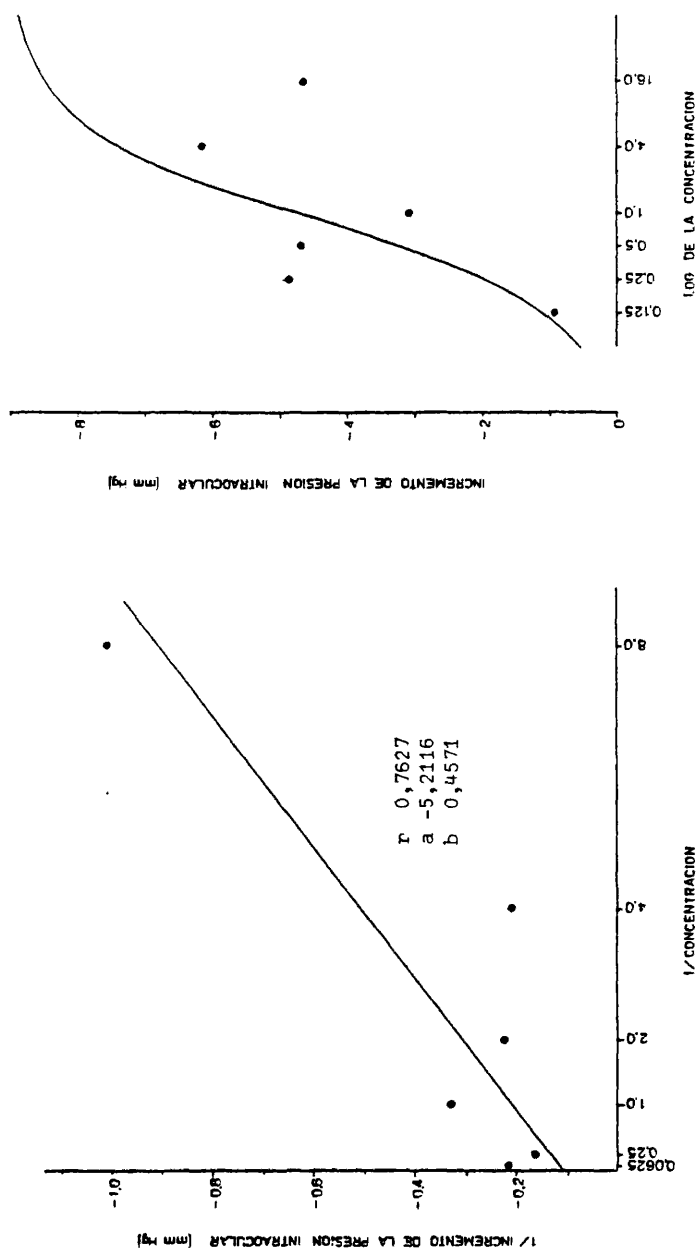


Figura n° 4. Relación dosis-efecto de la Pilocarpina sobre la presión intraocular en el ojo control. Representación doble recíproco y semi logarítmica

TABLA N° 19 . PILOCARPINA 16%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	7,56	6,19	5,50	5,50	5,50	6,19	6,88	6,88	6,88	7,56	8,25	7,56	6,88
II	7,56	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,94
IV	7,56	7,56	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	8,25	8,25	7,56
V	6,88	4,81	4,81	4,81	4,81	4,81	5,50	5,50	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56
VI	6,88	5,50	4,81	4,81	4,81	5,50	6,19	6,19	6,19	6,88	7,56	7,56	6,19
\bar{x}	7,33	6,30	5,84	5,73	5,73	6,07	6,65	6,65	6,88	7,22	7,79	7,68	7,45
s	0,35	1,10	1,04	0,84	0,84	0,91	0,71	0,71	0,43	0,57	0,56	0,52	0,91

A E F F E A A A O O O O

TABLA N° 20 . PILOCARPINA 16%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56
II	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,19
VI	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88
\bar{x}	7,22	7,33	7,33	7,33	7,22	7,34	7,34	7,34	7,11	7,34	7,33	7,33	7,22
s	0,37	0,35	0,35	0,35	0,37	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,35	0,35	0,57

O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 21 . PILOCARPINA 4%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	7,56	6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	7,56	7,56	7,56
II	6,88	6,19	6,19	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	7,56	7,56
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	7,56	8,25	8,25	8,94	8,25	8,94
IV	7,56	6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	7,56	7,56	8,94	8,25
V	6,88	5,50	4,81	4,81	5,50	4,81	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	7,56	8,25	6,88
\bar{x}	7,11	6,31	5,73	5,62	5,62	5,62	5,85	6,30	6,65	7,11	7,56	7,91	7,68
s	0,35	0,68	0,71	0,68	0,28	0,68	0,58	0,67	0,83	0,71	0,75	0,72	0,80

B B G G G G B O O O B O

TABLA N° 22 . PILOCARPINA 4%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
II	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56
III	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	8,25
IV	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
V	6,19	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
\bar{x}	6,99	7,45	7,56	7,68	7,22	7,34	7,22	7,34	7,68	7,45	7,68	7,56	7,56
s	0,52	0,52	0,43	0,28	0,57	0,56	0,57	0,56	0,52	0,67	0,28	0,43	0,61

O A D O O O O B O D O O

TABLA N° 23 . PILOCARPINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
II	6,88	4,81	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,19	6,88
III	6,88	4,81	4,81	4,81	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88
V	6,88	4,81	4,81	4,81	4,81	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,19	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,88	5,27	5,39	5,39	5,50	5,85	6,19	6,31	6,65	6,77	7,22	7,11	7,11
s	0,00	0,56	0,52	0,52	0,44	0,38	0,44	0,28	0,36	0,28	0,37	0,56	0,35

G G G G G F G O O B O O

TABLA N° 24 . PILOCARPINA 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88
III	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,38	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,77	7,11	7,22	6,99	6,99	6,88	7,22	7,11	6,99	6,99	6,88	7,11	6,99
s	0,28	0,35	0,37	0,28	0,28	0,00	0,37	0,35	0,28	0,28	0,00	0,35	0,28

A B O O O B A O O O A O

TABLA N° 25 . PILOCARPINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		7,65	6,19	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88
II		6,88	6,19	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88
III		6,88	5,50	5,50	5,50	4,81	5,50	5,50	5,50	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V		6,88	5,50	5,50	4,81	4,81	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI		6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,99	5,96	5,73	5,62	5,50	5,96	6,31	6,42	6,77	6,77	6,88	6,88
s		0,28	0,56	0,56	0,68	0,76	0,56	0,52	0,56	0,28	0,28	0,00	0,00

F G G G F D B O O O O O O

TABLA N° 26 . PILOCARPINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
II		6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
III		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
V		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,99	6,88	7,22	6,99	6,99	6,99	7,22	7,11	7,11	7,11	6,99	6,88
s		0,28	0,00	0,37	0,28	0,28	0,28	0,72	0,35	0,35	0,35	0,28	0,00

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 27 . PILOCARPINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		6,88	6,19	4,81	5,50	5,50	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88
II		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III		6,88	4,81	4,81	4,81	4,81	5,50	5,50	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88
IV		6,88	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56
V		6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25
VI		6,88	5,50	5,50	5,50	5,50	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,88	5,73	5,50	5,62	5,73	6,19	6,31	6,76	6,88	6,99	7,11	7,22
s		0,00	0,71	0,76	0,78	0,71	0,44	0,52	0,52	0,43	0,68	0,56	0,57

F G G F F C O O O O O O O

TABLA N° 28 . PILOCARPINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		6,19	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	8,25	7,56	7,56	7,56
II		6,19	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	6,88	6,88
III		6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V		6,19	6,88	6,88	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI		6,19	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,19	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99	7,11	7,22	7,57	7,11	6,99	6,99
s		0,00	0,28	0,28	0,52	0,52	0,52	0,35	0,57	0,75	0,35	0,28	0,28

G G F F F G F G G G G G G

TABLA N° 29 . PILOCARPINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	6,88	5,50	4,81	5,50	5,50	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	6,19
IV	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
V	6,88	5,50	4,81	5,50	5,50	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,99	6,31	6,08	6,19	6,31	6,99	6,99	6,99	7,11	7,11	6,88	6,88	6,88
s	0,28	0,68	1,02	0,62	0,68	0,52	0,28	0,28	0,35	0,35	0,43	0,43	0,43

B B D B O O O O O O O O O

TABLA N° 30 . PILOCARPINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,77	6,88	6,99	6,99	7,11	7,11	6,88	6,99	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
s	0,28	0,00	0,28	0,28	0,35	0,35	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

O O O A A O O O O O O O O

TABLA N° 31 . PILOCARPINA. OJO TRATADO.
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 15%		C°: 4%		C°: 1%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	5,50	7,56	5,50	6,88	5,50
II	7,56	6,19	6,88	5,50	6,88	4,81
III	7,56	6,88	6,88	6,19	6,88	4,81
IV	7,56	6,19	7,56	5,50	6,88	6,19
V	6,88	4,81	6,88	4,81	6,88	4,81
VI	6,88	4,81	6,88	5,50	6,88	5,50
\bar{x}	7,33	5,73	7,11	5,50	6,88	5,27
s	0,35	0,84	0,35	0,44	0,00	0,56
ΔE		-1,60		-1,61		-1,61
1/ ΔE		-0,6237		-0,6224		-0,6231

F

G

G

ANIMAL N°	C°: 0,5%		C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	5,50	6,88	4,81	7,56	6,88
II	6,88	5,50	6,88	6,88	6,88	6,19
III	6,88	4,81	6,88	4,81	6,88	4,81
IV	6,88	6,88	6,88	5,50	6,88	6,19
V	6,88	4,81	6,88	5,50	6,88	4,81
VI	6,88	5,50	6,88	5,50	6,88	6,19
\bar{x}	6,99	5,50	6,88	5,50	6,99	5,85
s	0,28	0,76	0,00	0,76	0,28	0,85
ΔE		-1,49		-1,38		-1,15
1/ ΔE		-0,6697		-0,7273		-0,8709

F

G

E

TABLA N° 32 . PILOCARPINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 16%		C°: 4%		C°: 1%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56
II	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56
III	7,56	8,25	6,88	8,25	6,19	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	8,25	6,88	7,56
V	6,88	6,19	6,19	7,56	6,88	7,56
VI	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56
\bar{x}	7,22	7,32	6,99	7,68	6,77	7,56
s	0,37	0,65	0,52	0,52	0,28	0,00
ΔE		0,10		0,69		-0,80
$1/\Delta E$		9,8592		1,4563		-1,2579

O

B

G

ANIMAL	C°: 0,5%		C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	8,25	6,19	8,25	6,88	7,56
II	6,88	7,56	6,19	8,25	6,88	7,56
III	6,88	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
V	6,88	7,56	6,19	6,88	6,88	7,56
VI	6,88	6,88	6,19	8,25	6,19	6,88
\bar{x}	6,99	7,33	6,31	7,57	6,77	7,22
s	0,28	0,71	0,28	0,75	0,28	0,37
ΔE		-0,34		-1,26		-0,46
$1/\Delta E$		-2,9415		-0,7924		-2,1978

O

F

B

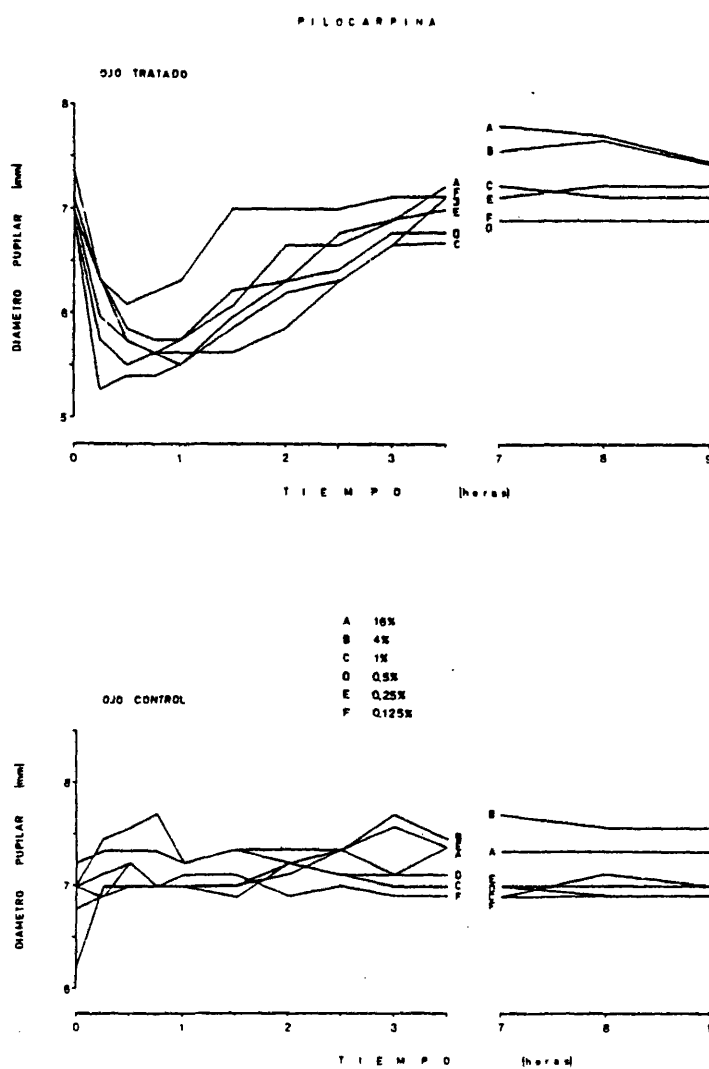


Figura nº 5. Evolución en el tiempo de los efectos de la Pilocarpina sobre el diametro pupilar

PILOCARPINA
OJO TRATADO

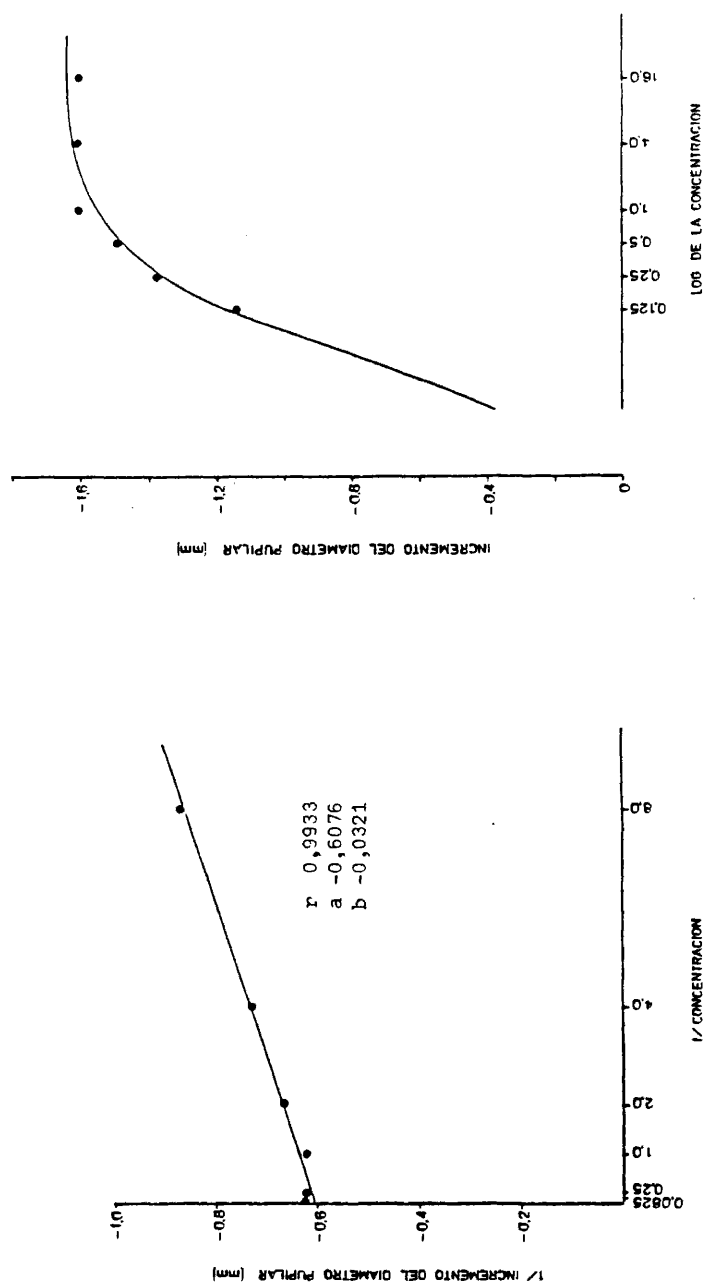


Figura nº 6. Relación dosis-efecto de la Pilocarpina sobre el diametro pupilar en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

PILOCARPINA

CORRELACION Δ DIAMETRO/ Δ PRESION

OJO TRATADO

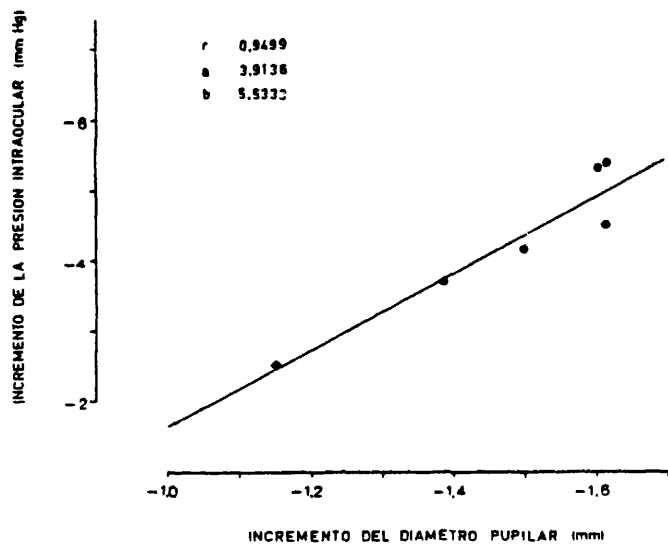


Figura n° 7. Correlación entre las modificaciones del diámetro pupilar y la presión intraocular en el ojo tratado. Puntos tomados a partir de los incrementos máximos de los efectos, en valores absolutos

TABLA N° 33 . ATROPINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		17,30	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	14,60	14,60	12,20	18,90	17,30	18,90
II		24,40	24,40	24,40	24,40	18,90	18,90	24,40	17,30	14,60	17,30	17,30	17,30
III		22,40	18,90	24,40	24,40	18,90	20,60	17,30	20,60	20,60	24,40	17,30	20,60
IV		20,60	24,40	20,60	24,40	22,40	20,60	18,90	20,60	24,40	24,40	20,60	24,40
V		20,60	26,60	20,60	24,40	22,40	22,40	26,60	20,60	20,60	24,40	26,60	26,60
VI		24,40	29,00	29,00	20,60	20,60	29,00	22,40	20,60	24,40	29,00	22,40	29,00
\bar{x}		21,62	23,70	22,98	22,85	20,35	21,73	20,70	19,05	19,47	23,07	20,25	22,80
s		2,71	4,09	3,70	2,46	2,72	3,79	4,55	2,55	5,05	4,27	3,77	4,60

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 34 . ATROPINA 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		22,40	24,40	20,60	20,60	17,30	20,60	14,60	20,60	20,60	14,60	18,90	20,60
II		20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	17,30	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30
III		24,40	29,00	29,00	26,60	18,90	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40	18,90	18,90
IV		20,60	29,00	24,40	29,00	29,00	26,60	20,60	24,40	29,00	24,40	20,60	20,60
V		22,40	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	26,60	22,40	24,40	26,60	24,40	22,40
VI		24,40	29,00	29,00	24,40	20,60	29,00	22,40	24,40	24,40	24,40	20,60	22,40
\bar{x}		22,47	27,47	25,10	25,03	22,57	23,85	20,35	22,52	22,72	21,95	20,75	20,37
s		1,70	2,38	4,32	3,84	5,13	4,99	4,14	2,34	4,09	4,80	3,01	2,00

F 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 A

TABLA N° 35 . ATROPINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		18,90	20,60	17,30	17,30	20,60	17,30	15,90	14,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
II		24,40	29,00	29,00	26,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	26,60	26,60	24,40	24,40
III		24,40	24,40	26,60	24,40	26,60	24,40	26,60	24,40	24,40	26,60	26,60	24,40	24,40
IV		24,40	24,40	24,40	20,60	18,90	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
V		20,60	22,40	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
VI		24,40	29,00	22,40	20,60	17,30	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
\bar{x}		22,85	24,97	23,38	21,13	20,85	20,77	21,80	20,95	21,40	22,13	22,13	21,40	21,40
s		2,46	3,43	4,21	3,75	3,97	3,18	4,03	4,23	3,50	4,34	4,34	3,50	3,50

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 36 . ATROPINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		18,90	27,40	20,60	18,90	20,60	20,60	17,30	17,30	18,90	24,40	18,90	18,90	18,90
II		26,60	29,00	24,40	22,40	22,40	24,40	26,60	20,60	17,30	26,60	26,60	26,60	26,60
III		29,00	29,00	26,60	29,00	31,60	26,60	29,00	24,40	24,40	22,40	29,00	29,00	29,00
IV		24,40	26,60	24,40	24,40	24,40	26,60	29,00	26,60	29,00	29,00	26,60	24,40	24,40
V		24,40	26,60	29,00	26,60	29,00	26,60	29,00	24,40	26,60	26,60	24,40	24,40	24,40
VI		29,00	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	26,60	26,60	25,60	26,60	26,60	29,00	29,00
\bar{x}		25,38	27,10	24,90	24,28	25,40	24,87	26,25	23,32	23,80	25,93	25,35	25,38	25,38
s		3,78	2,59	2,79	3,47	4,13	2,35	4,54	3,67	4,68	2,26	3,48	3,78	3,78

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 37 . ATROPINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	24,40
II		24,40	29,00	24,40	24,40	29,00	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	22,40	24,40	24,40
III		24,40	31,60	29,00	26,60	26,60	29,00	29,00	22,40	22,40	22,40	29,00	29,00	26,00
IV		24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40
V		24,40	22,40	29,00	22,40	20,60	22,40	22,40	17,30	22,40	17,30	22,40	24,40	20,60
VI		24,40	22,40	24,40	22,40	22,40	20,60	15,90	17,30	15,90	15,90	20,60	20,60	17,30
\bar{x}		24,40	25,07	25,30	23,47	23,60	22,60	21,25	19,53	20,15	19,30	23,23	24,20	22,95
s		0,00	4,31	3,22	2,10	3,44	3,26	4,53	2,33	2,70	2,65	3,16	2,81	3,38

O O O O O O O G F G O O O

TABLA N° 38 . ATROPINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		24,40	22,40	18,90	20,60	20,60	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	24,40
II		29,00	34,50	20,60	22,40	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	22,40	24,40	24,40
III		26,60	31,60	29,00	24,40	24,40	29,00	26,60	22,40	22,40	22,40	22,40	24,40	22,40
IV		24,40	29,00	26,60	24,40	22,40	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40	26,60	29,00	24,40
V		24,40	24,40	26,60	24,40	29,00	26,60	26,60	22,40	24,40	22,40	24,40	26,60	22,40
VI		22,40	24,40	26,60	29,00	29,00	29,00	22,40	22,40	20,60	20,60	24,40	22,40	20,60
\bar{x}		25,20	27,72	24,72	24,20	24,33	24,42	22,97	21,23	21,27	20,93	23,47	24,87	23,10
s		2,29	4,75	3,99	2,81	3,88	4,38	3,52	1,81	2,19	1,72	2,10	2,56	1,57

O O O O O O O E D F O O A

TABLA N° 39 . ATROPINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		20,60	20,60	24,40	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40
II		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
III		24,40	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40
IV		24,40	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	26,60	29,00	29,00	29,00	29,00
V		24,40	29,00	29,00	26,60	29,00	24,40	29,00	26,60	26,60	29,00	29,00	24,40
VI		24,40	26,60	26,60	26,60	24,40	24,40	24,40	26,60	26,60	22,40	26,60	26,60
\bar{x}		23,77	26,43	27,07	25,48	25,52	24,75	25,52	24,87	24,93	25,27	25,97	25,20
s		1,55	3,41	2,27	4,37	4,61	4,29	4,61	2,35	3,09	3,03	2,70	2,29

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 40 . ATROPINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I		20,60	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	24,40	20,60	18,90	20,60	24,40
II		24,40	17,30	24,40	14,60	20,60	20,60	24,40	24,40	17,30	22,40	17,30	22,40
III		24,40	29,00	31,60	34,50	29,00	29,00	26,60	24,40	29,00	22,60	24,40	20,60
IV		26,60	34,50	34,50	34,50	34,50	29,00	31,60	29,00	31,60	31,60	35,40	29,00
V		24,40	31,60	34,50	36,60	31,60	24,40	31,60	26,60	29,00	29,00	26,60	24,40
VI		24,40	29,00	29,00	29,00	29,00	24,40	24,40	24,40	26,60	22,40	26,60	29,00
\bar{x}		24,13	27,00	29,10	26,08	27,00	24,12	25,98	25,53	25,68	24,15	25,00	24,12
s		1,94	6,64	5,64	8,48	6,64	4,62	5,36	1,91	5,55	5,01	5,91	4,62

O A O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 41 . ATROPINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		20,60	20,60	18,90	20,60	20,60	24,40	17,30	20,60	20,60	17,30	20,60	18,90	17,30
II		24,40	24,40	26,60	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	20,60
III		20,60	20,60	24,40	18,90	18,90	18,90	24,40	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	20,60
IV		24,40	26,60	20,60	20,60	24,40	18,90	18,90	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90
V		24,40	22,40	22,40	22,40	26,60	22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40
VI		24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	22,40	22,40
\bar{x}		23,13	23,17	22,88	21,25	22,58	20,97	20,42	21,23	20,62	20,75	21,88	21,90	20,37
s		1,96	2,39	2,82	1,90	2,97	2,13	2,61	1,55	1,11	3,01	2,24	2,49	2,00
		O	O	O	O	O	A	A	A	D	O	O	O	B

O O O O A A A D O O O B

TABLA N° 42 . ATROPINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540	
I	22,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	24,40	20,60	22,40	22,40	24,40	20,60	20,60	
II	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	
III	24,40	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	
IV	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	24,40	22,40	20,60	14,60	14,60	14,60	14,60	
V	29,00	29,00	29,00	26,60	24,40	29,00	24,40	24,40	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	
VI	24,40	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	24,40	24,40	24,40	
\bar{x}	24,50	23,57	22,72	22,72	21,32	21,45	21,40	20,98	21,20	19,98	20,95	20,32	20,95	
s	2,41	3,16	4,09	3,31	2,71	3,93	3,50	2,35	4,32	3,53	4,23	3,88	4,23	
	0	0	0	A	0	0	B	0	B	0	B	0		

O O O A O O B O B O B O

TABLA N° 43 . ATROPINA 0,0156%. OJO TRATADO
EFFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

[illegible]

TABLA N° 44 . ATROPINA 0,0156%. OJO CONTROL

EFFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
NA	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540	
I	26,60	24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	
II	14,60	17,30	15,90	14,60	13,40	13,40	11,20	11,20	11,20	12,20	13,40	13,40	12,20	
III	20,60	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	20,60	24,40	24,40	24,40	
IV	22,40	20,60	24,40	24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,50	20,60	24,40	24,40	
V	22,40	17,30	24,40	24,40	24,40	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	20,60	20,60	20,60	
VI	20,60	22,40	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90	20,60	18,90	18,90	22,40	22,40	22,40	
\bar{x}	21,20	21,07	22,35	21,85	21,60	19,80	19,13	19,42	19,68	18,67	20,97	21,60	21,40	
s	3,91	3,24	3,51	4,18	4,30	4,07	4,62	4,66	4,56	3,61	4,08	4,30	4,76	

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

TABLA N° 45 . ATROPINA. OJO TRATADO
EFECTO HIPERTENSOR SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	17,30	18,90	18,90	20,60	24,40	24,40
II	24,40	24,40	24,40	29,00	24,40	29,00
III	22,40	24,40	24,40	26,60	24,40	31,60
IV	20,60	24,40	24,40	26,60	24,40	24,40
V	20,60	26,60	20,60	22,40	24,40	29,00
VI	24,40	29,00	24,40	29,00	24,40	24,40
\bar{x}	21,62	24,62	22,85	25,70	24,40	27,13
s	2,71	3,35	2,46	3,47	0,00	3,14
ΔE		3,00		2,85		2,73
1/ ΔE		0,3337		0,3508		0,3663

O

O

A

ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	24,40	20,60	24,40	24,40	29,00
II	24,40	24,40	24,40	26,60	20,60	24,40
III	24,40	29,00	20,60	24,40	22,40	24,40
IV	24,40	29,00	24,40	26,60	18,90	20,60
V	24,40	29,00	24,40	26,60	24,40	24,40
VI	24,40	26,60	24,40	24,40	20,60	22,40
\bar{x}	23,77	27,07	23,06	25,50	21,88	24,20
s	1,55	2,27	1,91	1,21	2,24	2,81
ΔE		3,30		2,44		2,32
1/ ΔE		0,3033		0,4098		0,4310

D

C

O

TABLA N° 46 . ATROPINA. OJO CONTROL
EFECTO HIPERTENSOR SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	22,40	18,90	22,40	24,40	24,40
II	20,60	24,40	26,60	29,00	29,00	34,50
III	24,40	29,00	29,00	31,60	26,60	31,60
IV	20,60	29,00	24,40	29,00	24,40	29,00
V	22,40	29,00	24,40	29,00	24,40	29,00
VI	24,40	29,00	29,00	29,00	22,40	29,00
\bar{x}	22,47	27,47	25,38	28,33	25,20	29,58
s	1,70	2,38	3,78	3,09	2,29	3,35
ΔE		5,00		2,95		4,38
$1/\Delta E$		0,2001		0,3386		0,2281

F

O

D

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	24,40	22,40	22,40	26,60	26,60
II	24,40	24,40	22,40	22,40	14,60	17,30
III	24,40	34,50	24,40	24,40	20,60	24,40
IV	26,60	34,50	24,40	24,40	22,40	24,40
V	24,40	34,50	29,00	29,00	22,40	24,40
VI	24,40	29,00	24,40	24,40	20,60	22,40
\bar{x}	24,13	30,22	24,43	24,83	21,20	23,25
s	1,94	4,98	2,42	2,19	3,91	3,20
ΔE		6,09		0,40		2,05
$1/\Delta E$		0,1643		2,4793		0,4878

D

O

O

TABLA N° 47 . ATROPINA. OJO TRATADO
EFECTO HIPOTENSOR SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	17,30	12,20	18,90	14,60	24,40	18,90
II	24,40	14,60	24,40	24,40	24,40	18,90
III	22,40	17,30	24,40	24,40	24,40	22,40
IV	20,60	18,90	24,40	18,90	24,40	22,40
V	20,60	20,60	20,60	17,30	24,40	17,30
VI	24,40	20,60	24,40	17,30	24,40	15,90
\bar{x}	21,62	17,37	22,85	19,48	24,40	19,30
s	2,71	3,39	2,46	4,05	0,00	2,65
ΔE		-4,25		-5,27		-5,10
1/ ΔE		-0,2341		-0,1899		-0,1961

B

O

G

ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	17,30	20,60	17,30	24,40	20,60
II	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	14,60
III	24,40	22,40	20,60	18,90	22,40	22,40
IV	24,40	24,40	24,40	18,90	18,90	17,30
V	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	20,60
VI	24,40	22,40	24,40	18,90	20,60	17,30
\bar{x}	23,77	22,55	23,06	19,50	21,80	18,80
s	1,55	2,75	1,91	1,76	2,24	2,88
ΔE		-1,22		-3,56		-3,08
1/ ΔE		-0,8197		-0,2809		-0,3247

O

E

A

TABLA N° 48 . ATROPINA. OJO CONTROL
EFECTO HIPOTENSOR SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	14,60	18,90	17,30	24,40	18,90
II	20,60	17,30	26,60	17,30	29,00	18,90
III	24,40	18,90	29,00	22,40	26,60	22,40
IV	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	22,40
V	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40
VI	24,40	20,60	29,00	24,40	22,40	20,60
\bar{x}	22,47	19,07	25,38	21,57	21,20	20,93
s	1,70	2,80	3,78	3,37	2,29	1,72
ΔE		-3,40		-3,81		-4,27
1/ ΔE		-0,2938		-0,2622		-0,2344

B

A

F

ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	17,30	22,40	20,60	26,60	22,40
II	24,40	14,60	22,40	17,30	14,60	11,20
III	24,40	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60
IV	26,60	26,60	24,40	14,60	22,40	20,60
V	24,40	24,40	29,00	24,40	22,40	17,30
VI	24,40	22,40	24,40	17,30	20,60	18,90
\bar{x}	24,13	20,98	24,43	19,13	21,20	18,50
s	1,94	4,46	2,42	3,44	3,91	3,97
ΔE		-3,15		-5,30		-2,70
1/ ΔE		-0,3178		-0,1396		-0,3704

O

D

O.

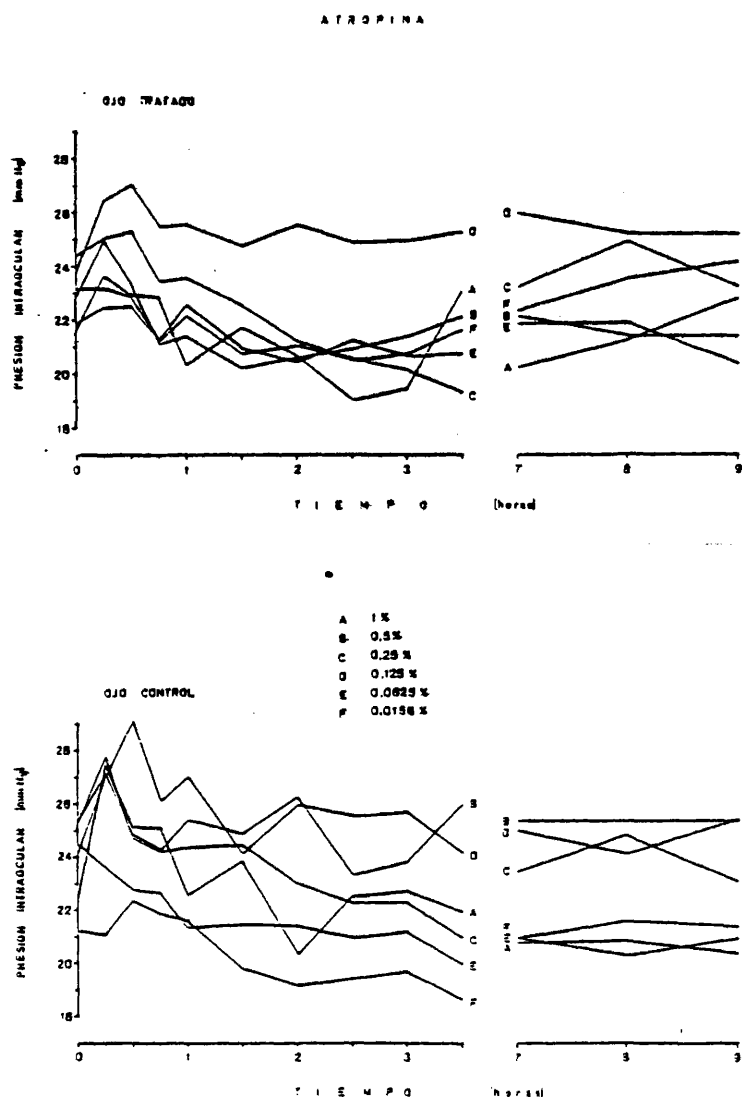


Figura nº 8. Evolución en el tiempo de los efectos de la Atropina sobre la presión intraocular

TABLA N° 49 . ATROPINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

[illegible]

TABLA N^o 50 . ATROPINA 1%. OJO CONTROL

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	7,56	7,56	8,25	8,94	8,25	8,94	8,94	8,25	8,94	6,88	6,88	6,38	
II	6,88	7,56	7,56	8,25	8,94	8,25	8,94	8,25	8,25	8,94	8,25	6,88	7,56	
III	7,56	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	
IV	7,56	8,94	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	9,63	9,63	9,63	8,25	9,63	
V	7,56	8,25	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	9,63	9,63	8,94	8,94	9,63	9,63	
VI	6,88	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,25	8,94	8,25	8,25	8,25	8,94	8,25	
\bar{x}	7,22	8,14	8,37	8,60	8,94	8,60	8,71	8,83	8,71	8,83	8,37	8,17	8,25	
s	0,37	0,32	0,81	0,38	0,00	0,38	0,36	0,52	0,71	0,52	0,91	1,10	1,15	
		F	E	G	G	G	G	G	G	G	D	A	A	

TABLA N° 51 . ATROPINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I	6,88	8,94	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
II	6,19	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
III	6,88	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63
IV	6,88	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
V	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25
VI	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
\bar{x}	6,77	8,83	8,83	8,83	8,94	8,94	9,06	9,06	8,94	8,83	8,83	8,83	8,83
s	0,28	0,52	0,68	0,81	0,62	0,62	0,52	0,52	0,44	0,52	0,52	0,52	0,52

G G G G G G G G G G G G G G

TABLA N° 52 . ATROPINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	540
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,19	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25
III	6,88	7,56	8,25	8,25	8,94	8,94	8,25	8,94	8,94	8,25	7,56	6,88	6,88
IV	6,88	8,25	8,94	8,94	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25
V	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	7,56	7,56	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
\bar{x}	6,77	7,79	8,02	8,25	8,60	8,71	8,48	8,48	8,37	8,14	7,79	7,68	7,56
s	0,28	0,56	0,71	0,75	0,95	0,71	0,71	0,56	0,68	0,68	0,36	0,52	0,61

F F G G G G G G G G G F D

TABLA N° 53 . ATROPINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIÁMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	7,56	7,56	8,25
II	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	7,56	7,56
III	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25
IV	6,88	5,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	9,63	9,63
V	6,88	8,94	8,94	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	9,63	9,63
VI	6,88	8,94	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	9,63	9,63	8,94	9,63	9,63	8,94
\bar{x}	6,88	9,06	9,17	9,17	9,17	9,17	9,06	9,17	9,17	8,83	8,71	8,71	8,71
s	0,00	0,28	0,36	0,36	0,36	0,36	0,28	0,36	0,36	0,28	0,71	1,04	0,84

G G G G G G G G G G G F G

TABLA N° 54 . ATROPINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIÁMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	6,88	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
II	6,88	7,56	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	7,56	7,56
III	6,19	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	6,88	6,88
IV	6,19	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	7,56	6,88	7,56
V	6,88	7,56	8,25	6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
VI	6,19	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25
\bar{x}	6,54	7,68	8,02	8,02	8,37	8,48	8,48	8,48	8,37	8,25	8,79	7,45	7,56
s	0,38	0,52	0,56	0,56	0,52	0,36	0,36	0,36	0,52	0,44	0,56	0,67	0,61

F G G G G G G G G G G D F

TABLA N° 55 . ATROPINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	6,88	6,88	6,88	
II	6,88	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94	8,25	7,56	7,56	
III	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	
IV	7,56	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	
V	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	
VI	6,88	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	
\bar{x}	6,99	8,94	9,17	9,17	9,17	9,17	9,17	9,17	9,17	9,06	8,37	8,25	8,25	
s	0,28	0,00	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,28	0,91	0,97	0,97	
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	F	D	D	

G G G G G G G G G G F D D

TABLA N° 56 . ATROPINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540	
I	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	
II	6,19	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	6,19	6,88	6,88	
III	6,19	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	6,88	6,88	7,56	
IV	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	9,63	9,63	8,25	8,25	8,25	
V	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	
VI	6,19	6,88	8,25	8,94	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	
\bar{x}	6,54	7,45	7,68	8,14	7,91	8,14	8,37	8,37	8,48	8,48	7,34	7,45	7,56	
s	0,38	0,52	0,67	0,52	0,57	0,68	0,52	0,80	0,94	0,84	0,83	0,67	0,61	

F F G G G G G G G A D F

TABLA N° 57 . ATROPINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540	
I	7,56	7,56	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	7,56	7,56	7,56	
II	7,56	8,94	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	
III	7,56	8,94	8,94	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	
IV	7,56	8,25	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	
V	7,56	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	
VI	6,19	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	
\bar{x}	7,33	8,37	8,94	9,17	9,29	9,29	9,29	9,29	9,29	9,17	8,83	8,83	8,83	
s	0,56	1,01	0,62	0,56	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,56	1,02	1,02	1,02	
	A	G	G	G	G	G	G	G	G	G	E	E	E	

A G G G G G G G G G E E E

TABLA N° 58 . ATROPINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II		7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
III		6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
IV		7,56	7,56	7,56	8,25	8,94	8,25	8,25	8,94	8,94	8,25	8,25	7,56	7,56
V		6,88	7,56	7,56	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,94	8,25	7,56	7,56
VI		6,88	6,19	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88	6,19	6,19	6,88	6,19	6,19	6,19
\bar{x}		7,22	7,22	7,33	7,68	7,68	7,79	7,91	7,91	7,79	7,79	7,45	7,22	7,22
s		0,37	0,57	0,35	0,52	1,10	1,03	0,84	1,13	1,03	0,83	0,80	0,57	0,57
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

O O O O O A O O O O O O O

TABLA N° 59 . ATROPINA 0,0156%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II		6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
III		7,56	8,94	9,63	9,63	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	10,31	10,31	10,31
IV		7,56	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
V		6,19	6,19	8,94	8,94	7,56	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
VI		6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,88	7,57	8,25	8,25	8,02	8,37	8,42	8,48	8,48	8,37	8,37	8,37	8,37
s		0,61	1,15	1,15	1,15	1,12	1,53	1,55	1,55	1,55	1,33	1,33	1,33	1,33

O B B A B B B B B B B B B

TABLA N° 60 . ATROPINA 0,0156%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	420	480	540
I		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III		6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V		6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI		6,88	6,19	6,19	6,19	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
\bar{x}		6,77	6,65	6,88	6,76	6,88	6,88	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99
s		0,28	0,36	0,61	0,52	0,43	0,61	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52

O O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 61 . ATROPINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	9,63	6,88	8,94	6,88	8,94
II	6,88	8,94	6,19	8,94	6,88	8,94
III	6,19	8,94	6,88	9,63	6,88	8,94
IV	6,88	9,63	6,88	9,63	6,88	9,63
V	7,56	9,63	6,88	8,94	6,88	9,63
VI	6,88	8,94	6,88	8,25	6,88	9,62
\bar{x}	6,87	9,28	6,76	9,06	6,88	9,29
s	0,43	0,37	0,28	0,52	0,00	0,38
ΔE		2,41		2,30		2,41
1/ ΔE		0,4149		0,4357		0,4158

G

G

G

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	8,94	7,56	8,94	6,88	6,88
II	6,88	9,63	7,56	9,63	6,88	8,25
III	6,88	8,94	7,56	9,63	7,56	11,00
IV	7,56	9,63	7,56	9,63	7,56	8,94
V	6,88	8,94	7,56	9,63	6,19	8,94
VI	6,88	8,94	6,19	8,25	6,19	6,88
\bar{x}	6,99	9,17	7,33	9,28	6,88	8,48
s	0,27	0,36	0,55	0,57	0,61	1,55
ΔE		2,18		1,95		1,60
1/ ΔE		0,4587		0,5115		0,6243

G

G

B

TABLA N° 62 . ATROPINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	8,94	6,88	7,56	6,88	8,25
II	6,88	8,94	6,19	8,94	6,88	8,94
III	7,56	8,94	6,88	8,94	6,19	8,25
IV	7,56	9,63	6,88	9,63	6,19	8,94
V	7,56	9,63	6,88	8,25	6,88	8,25
VI	6,88	8,94	6,88	8,94	6,19	8,94
\bar{x}	7,22	9,17	6,77	8,71	6,54	8,60
s	0,37	0,36	0,28	0,71	0,38	0,38
ΔE		1,95		1,94		2,06
$1/\Delta E$		0,5128		0,5155		0,4866

G

G

G

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
II	6,19	8,25	7,56	8,25	6,88	7,56
III	6,19	8,94	6,88	8,25	6,88	7,56
IV	6,88	9,63	7,56	8,94	6,88	7,56
V	6,88	8,25	6,88	8,94	6,19	6,88
VI	6,19	8,94	6,88	6,19	6,88	6,19
\bar{x}	6,54	8,60	7,22	7,93	6,77	7,11
s	0,38	0,72	0,37	1,11	0,28	0,56
ΔE		2,06		0,71		0,34
$1/\Delta E$		0,4866		1,4184		2,9851

G

O

O

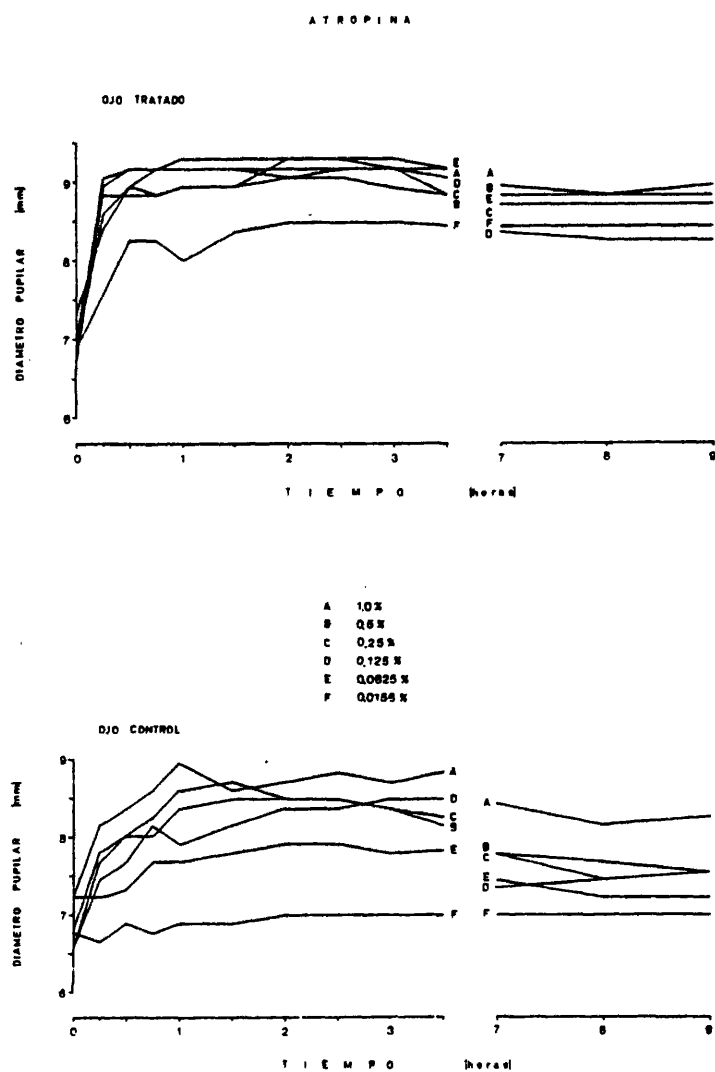


Figura nº 9. Evolución en el tiempo de los efectos de la Atropina sobre el diametro pupilar

ATROPINA
OJO TRATADO

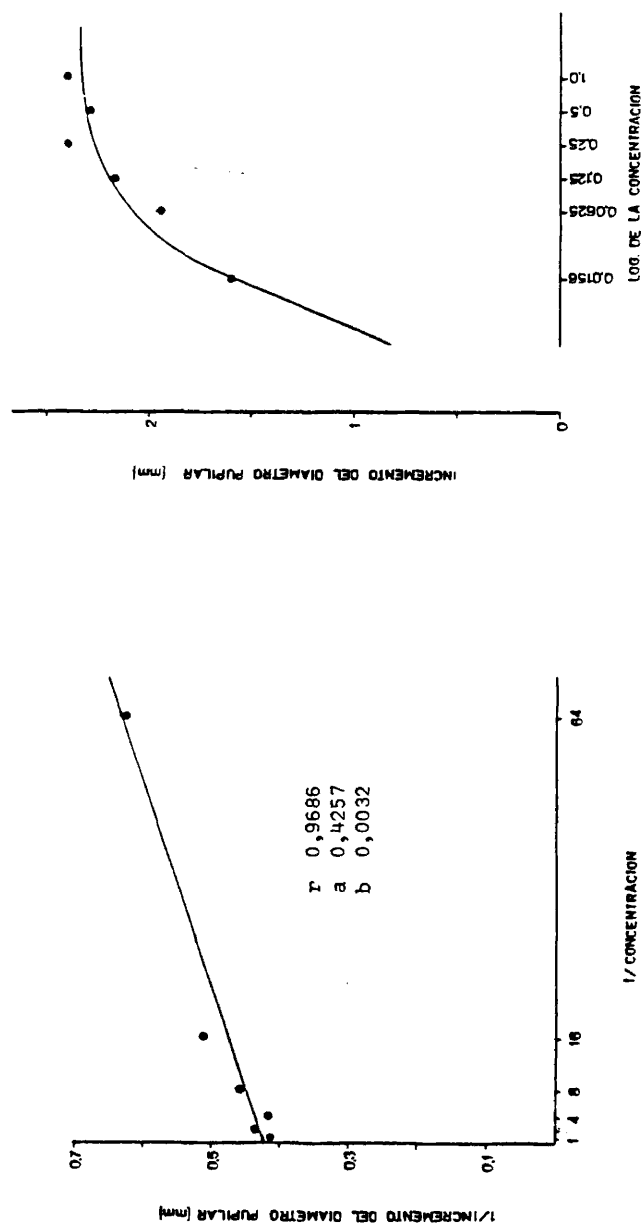


Figura nº 10. Relación dosis-efecto de la Atropina sobre el diametro pupilar en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

ATROPINA

OJO CONTROL

- 109 -

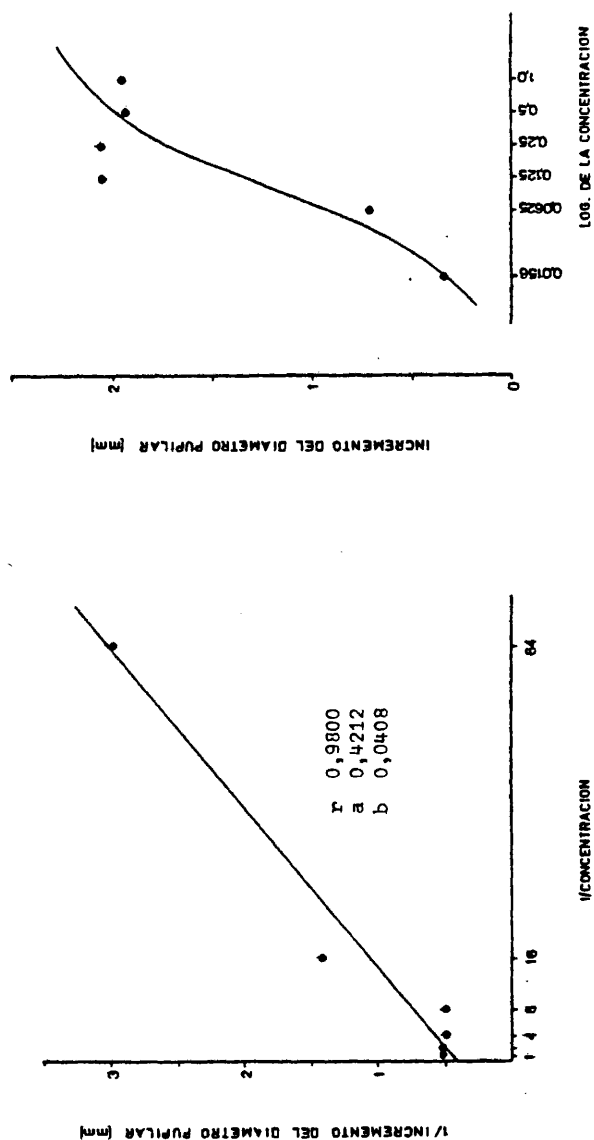


Figura nº 11. Relación dosis-efecto de la Atropina sobre el diametro pupilar en el ojo control. Representación doble recíproco y semilogarítmica

II.- SUSTANCIAS ACTIVAS SOBRE EL SISTEMA ADRENERGICO.

A.- ISOPROTERENOL

1.- Presión Intraocular

Los efectos del Isoproterenol sobre la presión intraocular están recogidos en las Tablas nº 63 a nº 74, y en la Figura nº 12, destacando en las mismas los siguientes aspectos:

a.- El Isoproterenol al 2% provocó un descenso de la presión intraocular en el ojo tratado (Tabla nº 63), que fué significativo en todos los tiempos medidos excepto en los minutos 15, 45 y 150. En el ojo control hubo asimismo un efecto hipotensor, si bien solo fué significativo en el minuto 45 (Tabla nº 64).

b.- Al 1%, el Isoproterenol indujo también un efecto hipotensor en el ojo tratado (Tabla nº 65) y en el control (Tabla nº 66), aunque en el primero dicho efecto careció de significación estadística en los minutos 120 y 150.

c.- Aplicado a la concentración 0,5%, el Isoproterenol redujo significativamente la presión intraocular entre los minutos 15 y 210, tanto en el ojo tratado (Tabla nº 67) como en el control (Tabla nº 68). Esta misma respuesta se dió con las concentraciones 0,25% (Tablas nº 69 y nº 70) y 0,125%, si bien con esta última el efecto hipotensor careció de significación estadística durante los minutos 15 y 90, en el ojo tratado (Tabla nº 71), y en el minuto 15 en el ojo control (Tabla nº 72).

En la Tabla nº 73 se recogen los efectos hipotensores máximos en el ojo tratado que, por orden decreciente de concentraciones de Isoproterenol, suponen los siguientes porcentajes de de

cremento respecto a los valores pretratamiento: 37,1%, 33,6%, 33,0%, 28,8% y 23,8%; como puede apreciarse en la Figura n° 13, dichos efectos mostraron una buena relación dosis-efecto y las diferencias respecto a los valores pretratamiento fueron siempre estadísticamente significativas, aunque no difieren entre sí los efectos correspondientes a las distintas concentraciones ($p > 0,05$).

Los cambios tensionales máximos en el ojo control (Tabla n° 74), expresados también en orden decreciente de concentraciones de Isoproterenol, fueron los siguientes: 31,2%, 49,7%, 44,2%, 43,8% y 39,8%; aunque también aquí los efectos hipotensores máximos fueron siempre estadísticamente significativos respecto a la presión intraocular inicial, no hemos encontrado relación dosis-efecto ($r = 0,0854$), ni diferencias entre los efectos máximos correspondientes a las concentraciones 1%, 0,5% y 0,25% ($p > 0,05$).

2.- Diámetro Pupilar

En cuanto a los efectos del Isoproterenol sobre el diámetro pupilar, están recogidos en las Tablas n° 75 a n° 86 y en la Figura 14, en las cuales puede apreciarse que:

a.- En el ojo tratado, todas las concentraciones de Isoproterenol indujeron un incremento del diámetro pupilar que fué significativo desde el principio hasta el final de la experiencia (Tablas n° 75, n° 77, n° 79, n° 81 y n° 83).

b.- En el ojo control hubo también un efecto midriático aunque, en general, menos acusado que en el ojo tratado: aplicación de Isoproterenol al 2% (Tabla n° 76) solo fué



cativo en los minutos 30, 45 y 150; con la concentración 1% (Tabla n^o 78) fué siempre significativo excepto en el minuto 30; al 0,5% (Tabla n^o 80) solo hubo midriasis estadísticamente significativa en el minuto 45, en tanto que al 0,25% (Tabla n^o 82) lo fué entre los minutos 15 y 90, y al 0,125% (Tabla n^o 84) durante toda la experiencia.

En la Tabla n^o 85 se expone el efecto midriático máximo inducido por el Isoproterenol en el ojo tratado. Por orden de creciente de concentraciones, los porcentajes de incremento del diámetro pupilar fueron los siguientes: 35,0%, 33,3%, 29,9%, 25,3% y 18,3%; estos incrementos fueron siempre altamente significativos y, como puede apreciarse en la Figura n^o 15, mostraron una buena relación dosis-efecto, aunque no hubo diferencias significativas entre los efectos máximos correspondientes a las tres concentraciones superiores ($p > 0,05$).

En el ojo control (Tabla n^o 86) el efecto midriático máximo alcanzó las siguientes magnitudes: 17,7%, 19,1%, 6,6%, 13,4% y 23,2%; también estos incrementos fueron siempre estadísticamente significativos, aunque a diferencia del ojo tratado, no mostraron relación dosis-efecto ($r = 0,2454$).

3.- Correlación Diámetro pupilar-Presión intraocular

En el ojo tratado se detectó una buena correlación ($r = 0,9976$) entre los incrementos del diámetro pupilar y de la presión intraocular, tal como se aprecia en la Figura n^o 16. Por el contrario, dicha correlación no pudo apreciarse en el ojo control ($r = 0,1803$).

B.- TIMOLOL

1.- Presión intraocular

Las tablas n° 87 a n° 100 y en la Figura n° 17, recogen los efectos del Timolol sobre la presión intraocular. En ellas puede apreciarse que dicha sustancia determinó, en el ojo tratado, un descenso de la presión estadísticamente significativo, que comienza ya en la primera medida y se extiende hasta los 480 minutos con la concentración 2% (Tabla n° 87), hasta el minuto 240 con la concentración 1% (Tabla n° 89), hasta el minuto 180 con las concentraciones 0,5% y 0,25% (Tablas n° 91 y n° 93), y hasta el minuto 120 con la concentración 0,125% (Tabla n° 95), si bien con esta última fueron también significativos los descensos de la presión intraocular medidos en los minutos 210 y 240; con la concentración 0,0313% el efecto comenzó a manifestarse, a niveles estadísticamente significativos, a partir del minuto 30 y persistió hasta el minuto 480 (Tabla n° 97).

En el ojo control hubo también una respuesta hipotensora significativa desde el minuto 15 hasta el minuto 150-240 (Tablas n° 90, n° 94 y n° 98), a excepción de las concentraciones 2% donde el descenso de la presión intraocular solo fué significativo en el minuto 45 (Tabla n° 88), 0,5% en que el efecto comenzó a manifestarse a partir del minuto 30 (Tabla n° 92) y 0,125% en la cual solo hubo una respuesta significativa en los minutos 45-60, 120-150 y 240 (Tabla n° 96).

Las Tablas n° 99 y 100 recogen los efectos hipotensores máximos inducidos por el Timolol. Expresados como porcentaje res

pecto a los valores pretratamiento de la presión intraocular, en el ojo tratado los decrementos supusieron, por orden decreciente de concentraciones, los valores siguientes: 40,1%, 34,9%, 36,9%, 29,5%, 28,1% y 20,9%; estos efectos fueron siempre estadísticamente significativos y mostraron una buena relación dosis-efecto (Figura n° 18), si bien no existen diferencias significativas entre los descensos tensionales provocados por las tres concentraciones mas elevadas.

En el ojo control, los decrementos de la presión intraocular fueron los siguientes: 32,8%, 36,6%, 33,2%, 31,9%, 29,9% y 34,7%; si bien estos descensos poseen significación estadística, no pudimos apreciar diferencias entre los efectos hipotensores máximos correspondientes a las distintas concentraciones y no encontramos relación dosis-efecto alguna ($r = 0,1543$).

2.- Diámetro pupilar

En las Tablas n° 101 a n° 114 y en la Figura n° 19 se describen los efectos del Timolol sobre el diámetro de la pupila. Como puede apreciarse en las mismas, dicha sustancia indujo un incremento de la pupila, en el ojo tratado, que fué siempre estadísticamente significativo con las concentraciones 2% y 1% (Tablas n° 101 y 103); con el Timolol al 0,5% pudimos detectar un efecto midriático significativo entre los minutos 60 y 180 (Tabla n° 105) y al 0,25% solo en los minutos 15, 45, 60 y 90 (Tabla n° 107) en tanto que las modificaciones del diámetro de la pupila en ningún momento mostraron significación estadística con las concentraciones 0,125% (Tabla n° 109) y 0,0313% (Tabla n° 111).

En el ojo control, el Timolol indujo también un ligero incremento del diámetro pupilar si bien dicho efecto solo mostró significación estadística en los minutos 45 y 60 con la concentración 1% (Tabla nº 104) y entre los minutos 30 y 150 con la concentración 0,5% (Tabla nº 106).

En cuanto al efecto máximo, está recogido en las Tablas nº 113 y nº 114. En el ojo tratado el incremento pupilar máximo alcanzó los valores siguientes: 17,1%, 16,6%, 8,4%, 7,9%, 6,8% y 1,8%; los efectos correspondientes a las dos concentraciones menores carecieron de significación estadística y si bien no existen diferencias entre los efectos de las concentraciones 2%, 1% y 0,5%, las modificaciones de la pupila ocasionadas por el Timolol mostraron una buena relación dosis-efecto (Figura nº 20).

En el ojo control los porcentajes de cambio del diámetro pupilar fueron los siguientes: 1,7%, 6,5%, 8,6%, 3,1%, 5,2% y 3,3%; estos efectos solo mostraron significación estadística para las concentraciones 1% y 0,5% y también existió una apreciable relación dosis-efecto entre ellos ($r = 0,8230$).

3.- Correlación Diámetro pupilar-Presión intraocular

Con el Timolol encontramos una buena correlación entre los incrementos del diámetro pupilar y de la presión intraocular en el ojo tratado (Figura nº 21) pero no en el ojo control ($r = 0,1404$).

C.- METOXAMINA

1.- Presión intraocular

En las Tablas nº 115 a nº 128 se recogen los efectos

de la Metoxamina sobre la presión intraocular. Como puede apreciarse en las mismas, esta sustancia no indujo modificaciones estadísticamente significativas de dicho parámetro, en el ojo tratado, excepto a las concentraciones 0,125% durante los minutos 60 y 90 (Tabla n° 123) y 0,0625% en el minuto 30 (Tabla n° 125), en los cuales la presión intraocular fué significativamente descendida.

En el ojo control la presión intraocular mostró un comportamiento similar, encontrándose descensos estadísticamente significativos tan solo en el minuto 45 para la concentración 0,5% (Tabla n° 120) y 0,25% (Tabla n° 122), en los minutos 45 a 120 y 180 a 210 para la concentración 0,125% (Tabla n° 124) y en los minutos 60 y 180 para la concentración 0,0625% (Tabla n° 126).

En las Tablas n° 127 y n° 128 están agrupados los efectos máximos de la Metoxamina sobre la presión intraocular.

Por orden decreciente de concentraciones en el ojo tratado dichos efectos supusieron los porcentajes siguientes respecto a las presiones iniciales: -10,7%, 31,7%, -5,6%, -9,2%, -22,4% y -14,5%. Estos cambios solo fueron significativos para las concentraciones 1%, 0,125% y 0,0625% y no mostraron relación dosis-efecto ($r = 0,0009$).

En el ojo control, la magnitud de los decrementos tensionales máximos fué la siguiente: -15,2%, -9,9%, -0,6%, -3,3%, -26,8% y -31,5%. Respecto a los valores pretratamiento solo hubo un efecto significativo con las concentraciones 0,125% y 0,0625% y tampoco aquí hemos podido hallar una relación dosis-efecto ($r = 0,3209$).

2.- Diámetro pupilar

Los efectos de la Metoxamina sobre el diámetro de la pupila están recogidos en las Tablas n^o 129 a n^o 142 y en la Figura n^o 22, en las cuales puede apreciarse que:

a.- En el ojo tratado esta sustancia indujo una midriasis intensa que fué, desde el punto de vista estadístico, altamente significativa durante toda la duración de la experiencia y con todas las concentraciones aplicadas (Tablas n^o 129, n^o 131, n^o 133, n^o 135, n^o 137 y n^o 139).

b.- En el ojo control hubo también una midriasis significativa, excepto en los 30 minutos iniciales con las concentraciones 2% (Tabla n^o 130) y 1% (Tabla n^o 132), en los minutos 15 y 210 con la concentración 0,5% (Tabla n^o 134), en los minutos 15 y 150 a 210 con la concentración 0,25% (Tabla n^o 136) y en los minutos 15 a 45, 90 y 210 con la concentración 0,125% (Tabla n^o 138); tras la aplicación de Metoxamina al 0,0625%, solo hubo un efecto significativo en la medida correspondiente al minuto 30 (Tabla n^o 140).

En cuanto a los efectos midriáticos máximos, están recogidos en las Tablas n^o 141 y n^o 142. Los incrementos máximos del diámetro pupilar inducidos por la Metoxamina en el ojo tratado, por orden decreciente de concentraciones, fueron los siguientes: 71,7%, 69,5%, 64,9%, 61,9%, 54,9% y 35,1%. Estos efectos mostraron siempre una alta significación estadística así como una buena relación dosis-efecto (Figura n^o 23) si bien no hubo diferencias entre las tres concentraciones mas altas. En el ojo con-

tról los incrementos máximos, expresados también como porcentaje respecto a los valores pretratamiento, fueron los siguientes: 24,6%, 28,6%, 19,9%, 15,6%, 9,8% y 4,6%; los efectos en este ojo fueron igualmente estadísticamente significativos y mostraron una buena relación dosis-efecto (Figura nº 24), aunque no hubo diferencias entre las tres concentraciones mas elevadas.

3.- Correlación Diámetro pupilar-Presión intraocular

No hemos detectado una buena correlación entre los incrementos del diámetro pupilar y los de la presión intraocular ni en el ojo tratado ($r = 0,4252$) ni en el control ($r = 0,6315$)

D.- DIHIDROERGOCRISTINA

1.- Presión intraocular

Los efectos de la Dihidroergocristina sobre la presión intraocular están recogidos en las Tablas nº 143 a nº 156 y en la Figura nº 25. En ellas destacan los siguientes aspectos:

a.- Aplicada a la concentración 0,5%, esta sustancia determinó un descenso de la presión intraocular en el ojo tratado, que fué estadísticamente significativo entre los minutos 45 y 480 (Tabla nº 143). En el ojo control, por el contrario, no hubo ninguna modificación significativa de dicho parámetro (Tabla nº 144).

b.- Al 0,25%, la Dihidroergocristina indujo en el ojo tratado una respuesta cualitativamente similar a la descrita, que fué estadísticamente significativa desde el minuto 15 al 450 (Tabla nº 145). También en el ojo control hubo un descenso significativo de la presión intraocular, excepto en los minutos 15, 30,

180, 450 y 480 (Tabla nº 146).

c.- La Dihidroergocristina al 0,125% redujo la presión intraocular en el ojo tratado, siendo los descensos estadísticamente significativos entre los minutos 45 y 450 (Tabla nº 147), si bien en el ojo control no pudimos detectar ninguna variación significativa de dicho parámetro (Tabla nº 148).

d.- En la Tabla nº 149 puede apreciarse que la Dihidroergocristina al 0,0625% redujo significativamente la presión intraocular en el ojo tratado a lo largo de toda la experiencia. En el ojo control (Tabla nº 150) solo se midieron descensos significativos entre los 150 y 210 minutos.

e.- Con la concentración 0,0313% hubo, asimismo, una respuesta hipotensora, si bien los descensos tensionales no fueron significativos en las medidas correspondientes a los minutos 15, 45, 450 y 480, en el ojo tratado (Tabla nº 151) y a los minutos 15, 120 a 180 y 240 a 480 en el ojo control (Tabla nº 152).

f.- También la Dihidroergocristina al 0,0156% provocó un descenso de la presión intraocular, si bien con esta concentración los descensos solo mostraron significación estadística durante los minutos 90 y 150 a 240 en el ojo tratado (Tabla nº 153); en el ojo control dicho efecto fué significativo exclusivamente en el minuto 120 (Tabla nº 154).

Las Tablas nº 155 y nº 156 resumen los efectos hipotensores máximos encontrados con este fármaco.

En el ojo tratado, los decrementos de la presión intraocular fueron, por orden decreciente de concentraciones: 40,6%, 37,5%, 33,5%, 33,7%, 25,8% y 17,8%. Todos estos efectos fueron al

tamente significativos y mostraron una buena relación dosis-efecto (Figura n^a 26).

En el ojo control los efectos hipotensores máximos alcanzaron los siguientes porcentajes respecto a los valores pre-tratamiento: 20,7%, 29,2%, 25,0%, 28,7%, 32,7% y 20,0%. Excepto para la concentración mas alta de Dihidroergocristina, estos efectos mostraron significación estadística pero no una relación dosis-efecto ($r = 0,1414$); tampoco existen diferencias entre los efectos inducidos por las cinco primeras concentraciones de Dihidroergocristina ($p > 0,05$).

2.- Diámetro pupilar

Como puede apreciarse en las Tablas n^a 157 a n^a 168, la Dihidroergocristina no ocasionó modificación significativa alguna del diámetro de la pupila excepto a la concentración 0,125%, con la cual hubo un ligero incremento de dicho parámetro en el ojo tratado durante los minutos 210 y 240 (Tabla n^a 161), si bien en el ojo control el diámetro pupilar fué reducido significativamente entre el minuto 30 y el 60 (Tabla n^a 162).

3.- Correlación Diámetro pupilar-Presión intraocular

Con la Dihidroergocristina no hemos podido detectar la existencia de una buena correlación entre los incrementos del diámetro pupilar y los de la presión intraocular, tanto en el ojo tratado ($r = 0,6640$) como en el control ($r = 0,4393$).

TABLA N° 63 . ISOPROTERENOL 2%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	
I	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	20,60	17,30	24,40	18,90	18,90	
II	20,60	15,90	20,60	24,40	20,60	20,60	14,60	14,60	13,40	17,30	
III	24,40	20,60	20,60	18,90	17,30	18,90	24,40	24,40	24,40	24,40	
IV	18,90	17,30	15,90	14,60	12,20	17,30	14,60	14,60	13,40	10,20	
V	24,40	22,40	17,30	15,90	12,20	14,60	20,60	20,60	17,30	17,30	
VI	24,40	20,60	15,90	14,60	17,30	18,90	17,30	20,60	17,30	18,90	
\bar{x}	22,52	20,20	19,12	18,80	17,00	18,48	18,13	19,87	17,45	17,83	
s	2,34	3,15	3,36	4,61	4,20	2,27	3,79	4,42	4,08	4,57	

O A O D D B O C B

TABLA N° 64 . ISOPROTERENOL 2%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		24,40	20,60	22,40	17,30	24,40	24,40	24,40	22,40	17,30	20,60
II		10,20	14,60	12,20	8,20	8,50	10,20	5,90	7,10	7,10	7,10
III		24,40	22,40	20,60	15,90	15,90	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
IV		24,40	20,60	18,90	14,60	17,30	17,30	17,30	20,60	14,60	17,30
V		24,40	20,60	14,60	13,40	17,30	11,20	14,60	14,60	14,60	14,60
VI		22,40	18,90	15,90	15,90	17,30	18,90	20,60	24,40	20,60	24,40
\bar{x}		21,70	19,62	17,43	14,27	16,78	17,10	17,23	18,28	15,80	17,43
s		5,69	2,69	3,86	3,12	5,06	5,06	5,50	6,47	6,38	5,04

O O D O O O O O O

TABLA N° 65 . ISOPROTERENOL 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	20,60	20,60	22,40	22,40	18,90	18,90	20,60	20,60	18,90	18,90
II	24,40	18,90	17,30	17,30	17,30	24,40	24,40	20,60	22,40	20,60
III	24,40	18,90	15,90	17,30	17,30	18,90	24,40	24,40	22,40	24,40
IV	24,40	24,40	17,30	15,90	13,40	13,40	22,40	22,40	20,60	20,60
V	24,40	17,30	14,60	14,60	17,30	20,60	24,40	24,40	17,30	15,90
VI	24,40	20,60	18,90	14,60	14,60	17,30	22,40	20,60	17,30	17,30
\bar{x}	23,77	20,12	17,73	17,02	16,47	18,92	23,10	22,17	19,82	19,62
s	1,55	2,44	2,71	2,90	2,04	3,63	1,57	1,87	2,34	2,98

D G G G D O O E D

TABLA N° 66 . ISOPROTERENOL 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	20,60	17,30	14,60	17,30	20,60	16,90	18,90	17,30	17,30	17,30
II	20,60	18,90	14,60	10,20	8,50	12,20	17,30	12,20	14,60	14,60
III	24,40	17,30	17,30	12,20	14,60	15,90	17,30	18,90	20,60	17,30
IV	24,40	22,40	17,30	12,20	11,20	15,90	17,30	17,30	14,60	17,30
V	24,40	15,90	17,30	14,60	11,20	18,90	17,30	15,90	15,90	17,30
VI	24,40	20,60	17,30	17,30	12,20	17,30	18,90	18,90	15,90	17,30
\bar{x}	23,17	18,73	16,40	13,97	13,05	16,52	17,83	16,75	16,48	15,85
s	1,99	2,41	1,39	2,93	4,19	2,50	0,83	2,50	2,25	1,10

F G G G G G G G G

TABLA N° 67 . ISOPROTERENOL 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	18,90	20,60	14,60	17,30	20,60	18,90	14,60	14,60	18,90	17,30
II	24,40	20,60	18,90	17,30	20,60	18,90	17,30	20,60	17,30	20,60
III	18,90	17,30	14,60	13,40	15,90	20,60	20,60	17,30	17,30	14,60
IV	22,40	18,90	17,30	17,30	15,90	20,60	24,40	22,40	18,90	18,90
V	22,40	20,60	22,40	14,60	17,30	15,90	14,60	17,30	20,60	17,30
VI	24,40	18,90	12,20	14,60	13,40	13,40	18,90	17,30	17,30	17,30
\bar{x}	21,90	19,48	16,67	15,75	17,28	18,05	18,40	18,25	18,38	17,64
s	2,49	1,36	3,65	1,75	2,86	2,85	3,77	2,79	1,34	2,00

A D G D B A B D E

TABLA N° 68 . ISOPROTERENOL 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	18,90	17,30	12,20	14,60	13,40	14,60	14,60	14,60	14,60	13,40
II	20,60	17,30	14,60	12,20	14,60	10,20	10,20	17,30	17,30	12,20
III	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	18,90	17,30	14,60
IV	24,40	22,40	22,40	14,60	15,90	17,30	18,90	20,60	14,60	18,90
V	22,40	20,60	20,60	12,20	17,30	15,90	12,20	17,30	15,90	15,90
VI	24,40	17,30	12,20	10,20	8,50	13,40	17,30	17,30	17,30	17,30
\bar{x}	21,60	18,70	16,55	13,52	14,50	14,78	15,63	17,67	16,17	15,38
s	2,53	2,24	4,31	2,49	3,31	2,71	4,01	2,00	1,33	2,49

A B G F G D D G F

TABLA N° 69 . ISOPROTERENOL 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	22,40	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	18,90
II	24,40	17,30	17,30	20,60	17,30	18,90	20,60	18,90	20,60	20,60
III	20,60	18,90	18,90	14,60	14,60	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30
IV	22,40	24,40	14,60	15,90	14,60	14,60	18,90	15,90	17,30	14,60
V	22,40	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
VI	24,40	17,30	15,90	17,30	14,60	14,60	20,60	17,30	15,90	18,90
\bar{x}	22,77	19,02	17,70	17,72	16,22	17,22	19,48	17,60	18,17	17,93
s	1,45	2,75	2,21	2,45	1,87	2,37	1,36	1,14	1,96	2,04

D G F G G F G G G

TABLA N° 70 . ISOPROTERENOL 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	20,60	15,90	15,90	15,90	12,20	12,20	14,60	17,30	12,20	14,60
II	20,60	14,60	13,40	13,40	12,20	14,60	14,60	15,90	14,60	12,20
III	22,40	20,60	17,30	17,30	12,20	17,30	13,40	15,90	14,60	14,60
IV	22,40	20,60	17,30	14,60	14,60	17,30	17,30	13,40	14,60	17,30
V	22,40	20,60	20,60	12,20	12,20	13,40	15,90	17,30	14,60	17,30
VI	20,60	14,60	15,90	12,20	10,20	17,30	18,90	22,40	20,60	20,60
\bar{x}	21,50	17,82	16,73	14,27	12,27	15,35	15,78	17,03	15,20	16,10
s	0,99	3,09	2,37	2,06	1,39	2,27	2,02	2,99	2,81	2,93

D G G G G G E G F

TABLA N° 71 . ISOPROTERENOL 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	20,60	22,40	17,30	17,30	17,30	20,60	22,40	17,30	20,60	20,60
II	20,60	22,40	22,40	20,60	28,90	22,40	22,40	18,90	20,60	20,60
III	20,60	22,40	15,90	17,30	20,60	20,60	15,90	15,90	17,30	20,60
IV	22,40	22,40	17,30	15,90	15,90	22,40	15,90	15,90	15,90	15,90
V	22,40	17,30	17,30	17,30	15,90	15,90	15,90	17,30	17,30	17,30
VI	24,40	17,30	18,90	17,30	18,90	17,30	15,90	15,90	15,90	15,90
\bar{x}	21,83	20,70	18,18	17,62	17,92	19,87	18,07	16,87	17,93	18,48
s	1,54	2,63	2,20	1,57	1,88	2,69	3,36	1,21	2,16	2,37

O E G F O B G F D

TABLA N° 72 . ISOPROTERENOL 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	17,30	20,60	13,40	14,60	15,90	17,30	18,90	15,90	20,60	20,60
II	20,60	20,60	20,60	14,60	13,40	17,30	17,30	14,60	13,40	14,40
III	22,40	17,30	17,30	13,40	18,90	22,40	13,40	17,30	18,90	12,20
IV	22,40	20,60	15,90	12,20	12,20	15,90	15,90	12,20	14,60	14,60
V	24,40	24,40	14,60	13,40	12,20	18,90	17,30	15,90	15,90	17,30
VI	24,40	20,60	14,60	15,90	13,40	20,60	20,60	17,30	15,90	17,30
\bar{x}	21,92	20,68	16,07	14,02	14,33	18,73	17,23	15,53	16,55	15,90
s	2,68	2,25	2,59	1,29	2,61	2,41	2,47	1,92	2,70	3,09

O F G G A E G E F

TABLA N° 73 . ISOPROTERENOL. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	17,30	20,60	18,90	18,90	14,60
II	20,60	13,40	24,40	17,30	24,40	17,30
III	24,40	17,30	24,40	15,90	18,90	13,40
IV	18,90	10,20	24,40	13,40	22,40	15,90
V	24,40	12,20	24,40	14,60	22,40	14,60
VI	24,40	14,60	24,40	14,60	24,40	12,20
\bar{x}	22,52	14,17	23,77	15,78	21,90	14,67
s	2,34	2,83	1,55	2,03	2,49	1,80
ΔE		-8,35		-7,98		-7,23
1/ ΔE		-0,1198		-0,1253		-0,1382

G

G

G

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	18,90	20,60	17,30
II	24,40	17,30	20,60	18,90
III	20,60	14,60	20,60	15,90
IV	22,40	14,60	22,40	15,90
V	22,40	17,30	22,40	15,90
VI	24,40	14,60	24,40	15,90
\bar{x}	22,77	16,22	21,83	16,63
s	1,44	1,86	1,54	4,08
ΔE		-6,55		-5,20
1/ ΔE		-0,1527		-0,1923

G

D

TABLA N° 74 . ISOPROTERENOL. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	17,30	20,60	14,60	18,90	12,20
II	10,20	14,60	20,60	8,50	20,60	10,20
III	24,40	15,90	24,40	12,20	18,90	14,60
IV	24,40	14,60	24,40	11,20	24,40	14,60
V	24,40	11,20	24,40	11,20	22,40	12,20
VI	22,40	15,90	24,40	12,20	24,40	8,50
\bar{x}	21,70	14,92	23,17	11,65	21,60	12,05
s	5,69	2,09	1,99	1,98	2,53	2,41
ΔE		-6,78		-11,52		-9,55
1/ ΔE		-0,1474		-0,0868		-0,1047

D

G

G

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	12,20	17,30	13,40
II	20,60	12,20	20,60	13,40
III	22,40	12,20	22,40	13,40
IV	22,40	13,40	22,40	12,20
V	22,40	12,20	24,40	13,40
VI	20,60	10,20	24,40	13,40
\bar{x}	21,50	12,07	21,92	13,20
s	0,99	1,03	2,68	0,49
ΔE		-9,43		-8,72
1/ ΔE		-0,1060		-0,1147

G

G

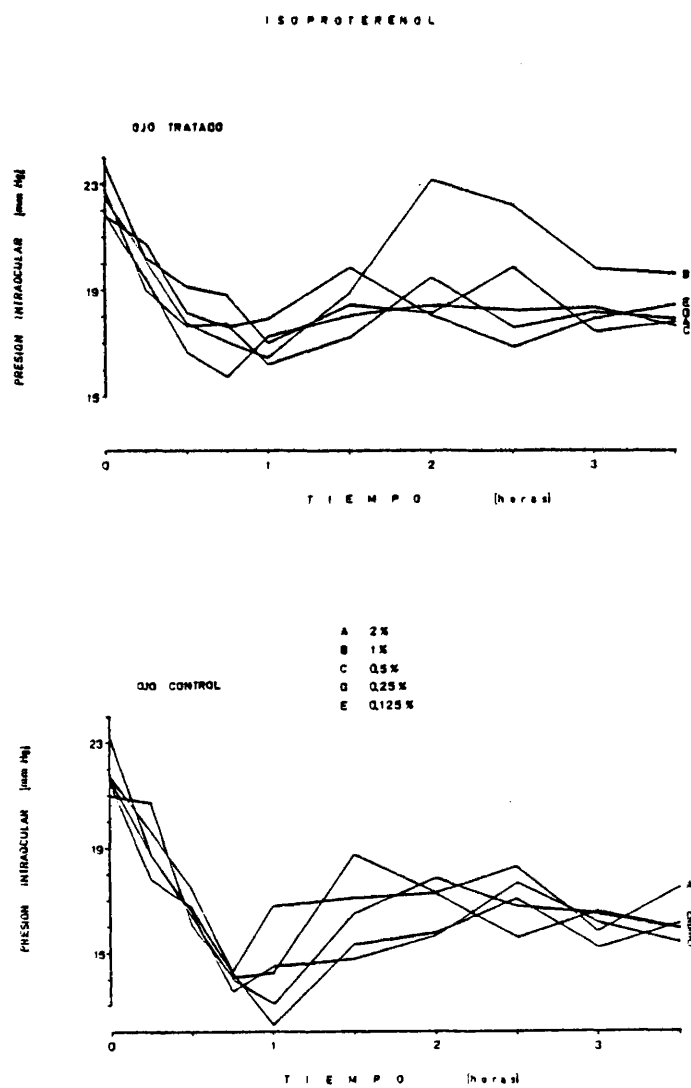


Figura nº 12. Evolución en el tiempo de los efectos del Isoproterenol sobre la presión intraocular

ISOPROTERENOL
OJO TRATADO

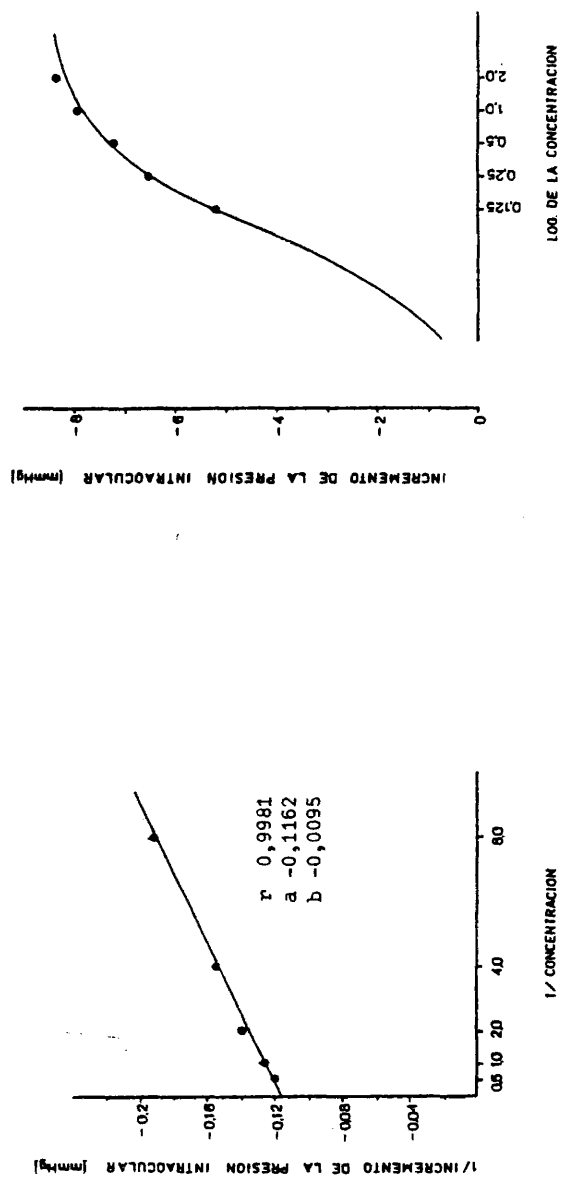


Figura nº 13. Relación dosis-efecto del Isoproterenol sobre la presión intraocular en el ojo tratado. Representación doble recíproca y semilogarítmica

TABLA N° 75 . ISOPROTERENOL 2%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25
II	6,88	7,56	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94
III	6,88	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
IV	6,88	8,25	8,25	9,63	9,63	9,63	8,94	9,63	8,94	8,25
V	6,88	8,25	8,94	8,94	9,63	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25
VI	6,88	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25
\bar{x}	6,88	8,14	8,59	9,06	9,29	9,17	8,94	9,06	8,83	8,48
s	0,00	0,28	0,57	0,52	0,38	0,36	0,44	0,52	0,52	0,30
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G

G G G G G G G G G G

TABLA N° 76 . ISOPROTERENOL 2%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II		7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
III		6,88	8,94	8,94	9,63	8,25	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94
IV		7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56
V		6,19	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	6,38	7,56	6,88	6,88
VI		6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
\bar{x}		7,11	7,68	7,79	8,14	7,56	7,91	7,68	7,91	7,68	7,68
s		0,56	0,68	0,56	0,81	0,43	0,95	0,80	0,58	0,68	0,69

O A B O O O B O O

TABLA N° 77 . ISOPROTERENOL 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	8,25
II	6,88	8,25	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63
III	6,88	8,94	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	8,94
IV	6,88	7,56	7,56	7,56	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25
V	6,88	8,25	8,94	9,63	9,63	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94
VI	6,88	6,88	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25
\bar{x}	6,88	8,02	8,71	8,83	9,06	9,06	8,83	8,60	8,60	8,71
s	0,00	0,71	0,84	0,92	0,68	0,52	0,52	0,72	0,72	0,56
	F	G	G	G	G	G	G	G	G	G

TABLA N° 78 . ISOPROTERENOL 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
II		5,50	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	8,25	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,88	6,88	6,88	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	8,25	7,56
V		6,19	7,56	6,19	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI		6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56
\bar{x}		6,54	7,11	7,11	7,56	7,68	7,68	7,45	7,33	7,45	7,33
s		0,58	0,35	0,56	0,43	0,28	0,52	0,28	0,35	0,52	0,35
		A	O	E	F	F	E	D	D	D	D

TABLA N° 79 . ISOPROTERENOL 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	8,25	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56
II	6,88	8,25	8,94	9,63	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	7,56
III	6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56
IV	6,88	7,56	8,94	9,63	9,63	9,63	8,94	8,25	8,25	7,56
V	6,88	7,56	8,94	8,94	8,25	9,25	8,25	8,25	8,25	6,88
VI	6,88	7,56	7,56	8,94	8,94	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
\bar{x}	6,88	7,79	8,48	8,83	8,60	8,60	8,37	8,14	7,91	7,45
s	0,00	0,36	0,56	0,81	0,72	0,58	0,28	0,28	0,38	0,28

G G G G G G G G G G

TABLA N° 80 . ISOPROTERENOL 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,38	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,77	6,88	6,99	7,22	6,99	6,99	6,99	6,88	6,88	6,88
s	0,28	0,00	0,28	0,37	0,28	0,23	0,28	0,00	0,00	0,00

O O B O O O O O O O

TABLA N° 81 . ISOPROTERENOL 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
II	6,88	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
III	6,19	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
IV	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	7,56
VI	6,88	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
\bar{x}	6,77	8,48	8,37	8,37	8,25	8,25	8,14	8,14	8,14	7,91
s	0,28	0,36	0,52	0,52	0,00	0,00	0,28	0,52	0,52	0,38

G G G G G G G G G G

TABLA N° 82 . ISOPROTERENOL 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,19	6,88	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	6,88
II	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
V	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,77	7,11	7,45	7,33	7,11	7,34	6,99	6,99	6,99	6,88
s	0,28	0,35	0,28	0,35	0,35	0,56	0,28	0,28	0,28	0,00

A G D A B O O O O O

TABLA N° 83 . ISOPROTERENOL 0,125%. OJO TRATADO
EFFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56
II	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
III	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,19	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
V	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	8,25
VI	6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
\bar{x}	6,88	7,79	8,02	8,02	8,02	8,14	8,02	7,79	7,79	7,79
s	0,43	0,56	0,36	0,36	0,36	0,28	0,56	0,56	0,56	0,56

E G G G G F E E E

TABLA N° 84 . ISOPROTERENOL 0,125%. OJO CONTROL
EFFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56
II	6,88	6,19	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,19	6,88	6,88	7,56	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56
V	6,19	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56
VI	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	8,25	7,56	6,88	6,88	7,56
\bar{x}	6,42	6,77	6,88	7,22	7,22	7,56	7,56	7,45	7,34	7,56
s	0,36	0,28	0,00	0,37	0,57	0,43	0,43	0,67	0,56	0,43

A E F D G G E E G

TABLA N° 85 . ISOPROTERENOL. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	8,94	6,88	8,25	6,88	8,25
II	6,88	9,63	6,88	9,63	6,88	9,63
III	6,88	8,94	6,88	9,63	6,88	8,25
IV	6,88	9,63	6,88	8,94	6,88	9,63
V	6,88	9,63	6,88	9,63	6,88	8,94
VI	6,88	8,94	6,88	8,94	6,88	8,94
\bar{x}	6,88	9,29	6,88	9,17	6,88	8,94
s	0,00	0,38	0,00	0,56	0,00	0,62
ΔE		2,41		2,29		2,06
1/ ΔE		0,4158		0,4367		0,4854

G

G

G

ANIMAL N°	C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	8,25	6,88	8,25
II	6,88	8,25	7,56	8,25
III	6,19	8,25	6,88	7,56
IV	6,88	8,25	6,19	8,25
V	6,88	8,94	6,88	8,25
VI	6,88	8,94	6,88	8,25
\bar{x}	6,77	8,48	6,88	8,14
s	0,28	0,36	0,43	0,28
ΔE		1,72		1,26
1/ ΔE		0,5831		0,7957

G

G

TABLA N° 86 . ISOPROTERENOL. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	8,25	6,88	7,56	6,88	7,56
II	7,56	8,25	5,50	7,56	6,88	6,88
III	6,88	9,63	6,88	8,25	6,19	6,88
IV	7,56	8,25	6,88	8,25	6,88	7,56
V	6,19	8,25	6,19	7,56	6,88	6,88
VI	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56
\bar{x}	7,11	8,37	6,54	7,79	6,77	7,22
s	0,56	0,68	0,58	0,36	0,28	0,37
ΔE		1,26		1,25		0,45
1/ ΔE		0,7968		0,8000		2,2222

F

G

B

ANIMAL N°	C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,19	8,25	6,19	8,25
II	6,88	7,56	6,88	8,25
III	6,88	7,56	6,88	6,88
IV	6,88	7,56	6,19	8,25
V	6,88	7,56	6,19	7,56
VI	6,88	7,56	6,19	8,25
\bar{x}	6,77	7,68	6,42	7,91
s	0,28	0,28	0,36	0,57
ΔE		0,91		1,49
1/ ΔE		1,1050		0,6726

G

G

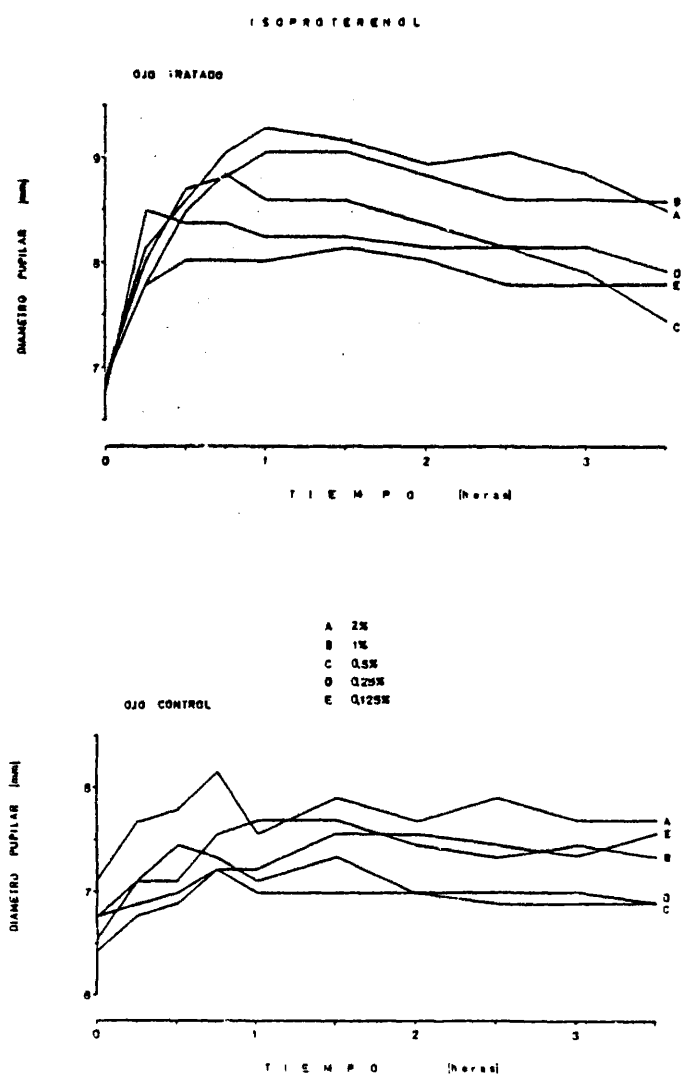


Figura n° 14. Evolución en el tiempo de los efectos del Isoproterenol sobre el diametro pupilar

ISOPROTERENOL

OJO TRATADO

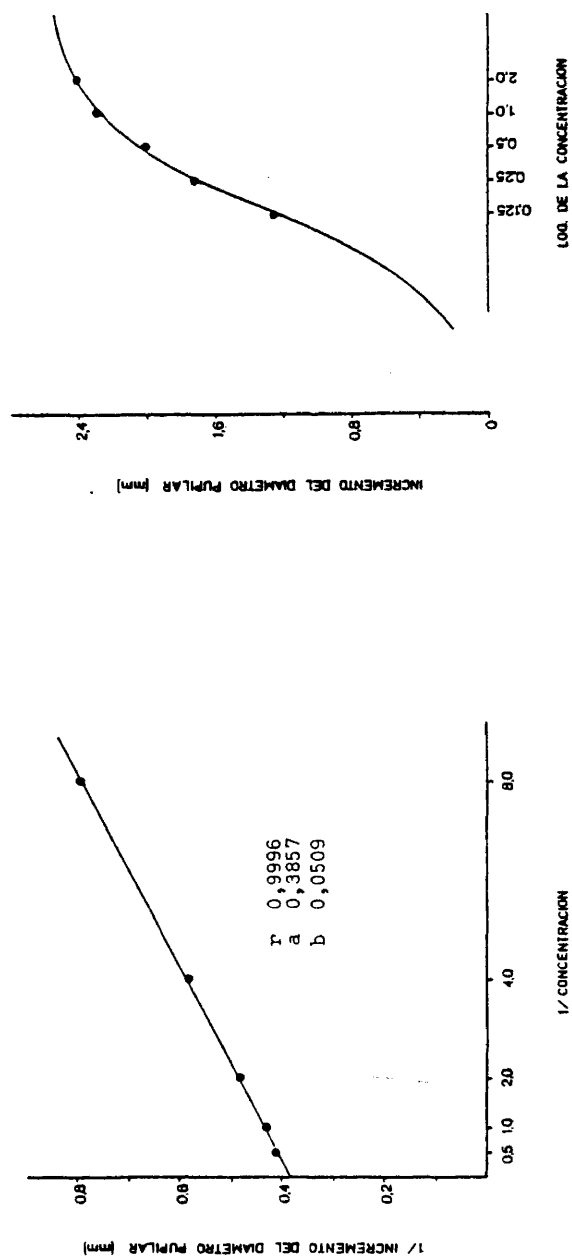


Figura nº 15. Relación dosis-efecto del Isoproterenol sobre el diametro pupilar en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

ISOPROTERENOL

CORRELACION Δ DIAMETRO / Δ PRESION

OJO TRATADO

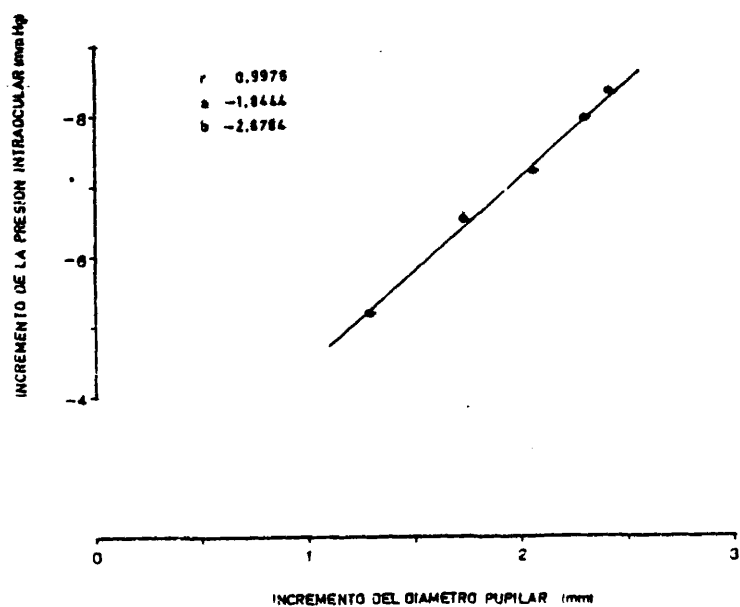


Figura n°16. Correlación entre las modificaciones del diámetro pupilar y la presión intraocular en el ojo tratado. Puntos tomados a partir de los incrementos máximos de los efectos, en valores absolutos

TABLA N° 87 . TIMOLOL 2%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	20,60	18,90	20,60	17,30	18,90	17,30	20,60	15,90	22,40	18,90	18,90	20,60	
II	22,40	17,30	17,30	17,30	14,60	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20	12,20	17,30	20,60	
III	22,40	24,40	24,40	17,30	15,90	14,60	15,90	18,90	20,60	17,30	24,40	22,40	22,40	
IV	24,40	17,30	15,90	17,30	14,60	15,90	13,40	17,30	17,30	17,30	18,90	20,60	20,60	
V	26,60	20,60	20,60	20,60	14,60	13,40	13,40	17,30	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	
VI	22,40	24,40	22,40	17,30	18,90	20,60	17,30	18,90	22,40	15,90	15,90	22,40	22,40	
\bar{x}	23,77	20,77	19,92	18,40	15,98	15,93	14,92	17,53	18,17	17,33	18,20	20,08	20,92	
s	1,70	3,18	3,19	1,70	1,79	3,25	2,21	2,89	3,78	3,36	4,03	2,08	1,32	
		A	C	G	G	G	G	G	E	F	E	E	E	

TABLA N^o 88 . TIMOLOL 2%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

[illegible]

TABLA N° 89 . TIMOLOL 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	22,40	14,60	12,20	12,20	12,20	12,20	14,60	15,90	15,90	18,90	17,30	20,60	20,60
II	29,00	22,40	22,40	24,40	17,30	17,30	20,60	18,90	18,90	22,40	20,60	24,40	26,60
III	20,60	14,60	14,60	14,60	15,90	15,90	17,30	20,60	17,30	17,30	20,60	18,90	18,90
IV	22,40	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	15,90	18,90	15,90	17,30	17,30	22,40	22,40
V	22,40	15,90	15,90	18,90	15,90	17,30	15,90	17,30	17,30	20,60	20,60	20,60	22,40
VI	24,40	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30	18,90	22,40	20,60	24,40	22,40
\bar{x}	23,53	17,57	16,72	17,00	15,53	15,77	17,20	18,15	17,37	19,82	19,50	21,88	22,22
s	2,94	3,26	3,94	4,31	1,92	2,06	2,22	1,65	1,34	2,34	1,70	2,24	2,57

E E D G G F F G B D O O

TABLA N° 90 . TIMOLOL 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	22,40	18,90	14,60	15,90	14,60	14,60	15,90	18,90	17,30	17,30	20,60	22,40	22,40
II	22,40	20,60	17,30	15,90	14,60	15,90	17,30	17,30	20,60	18,90	18,90	22,40	20,60
III	22,40	15,90	14,60	13,40	15,90	15,90	14,60	14,60	18,90	20,60	22,40	18,90	20,60
IV	24,40	20,60	17,30	14,60	17,30	14,60	15,90	18,90	15,90	17,30	18,90	24,40	22,40
V	24,40	20,60	17,30	17,30	15,90	15,90	17,30	20,60	20,60	18,90	22,40	20,60	24,40
VI	24,40	20,60	18,90	17,30	15,90	18,90	18,90	17,30	20,60	20,60	18,90	24,40	24,40
\bar{x}	23,40	19,53	16,67	15,73	17,70	15,97	16,65	17,93	18,98	18,93	20,35	22,18	22,47
s	1,10	1,91	1,72	1,53	1,01	1,57	1,50	2,04	2,01	1,48	1,72	2,15	1,70

F G G G G G G G G F O O

TABLA N° 91 . TIMOLOL 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		20,60	17,30	14,60	12,20	12,20	18,90	17,30	14,60	14,60	18,90	20,60	18,90	20,60
II		29,00	26,60	29,00	24,40	24,40	22,40	22,40	24,40	24,40	29,00	26,60	26,60	29,00
III		20,60	18,90	14,60	13,40	14,60	15,90	17,30	15,90	18,90	18,90	20,60	20,60	20,60
IV		20,60	14,60	12,20	12,20	12,20	12,20	15,90	13,40	14,60	15,90	18,90	17,30	18,90
V		24,40	17,30	14,60	14,60	18,90	14,60	15,90	15,90	17,30	20,60	24,40	22,40	22,40
VI		26,60	20,60	15,90	14,60	17,30	17,30	15,90	15,90	15,90	18,90	22,40	22,40	26,60
\bar{x}		23,63	19,22	16,82	15,23	16,60	16,88	17,45	16,68	17,62	20,37	22,25	21,37	23,02
s		3,63	4,13	6,09	4,62	4,68	3,54	2,52	3,91	3,71	4,49	2,84	3,25	3,94
			A	B	F	D	E	E	E	D	O	O	O	O

TABLA N° 92 . TIMOLOL 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nª	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	22,40	17,30	14,60	14,60	17,30	18,90	15,90	15,90	17,30	18,90	20,60	22,40	20,60	
II	22,40	29,00	24,40	14,60	17,30	17,30	17,30	18,90	18,90	20,60	22,40	20,60	22,40	
III	20,60	17,30	15,90	14,60	15,90	17,30	15,90	15,90	17,30	18,90	18,90	20,60	20,60	
IV	22,40	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	18,90	20,60	22,40	18,90	20,60	20,60	22,40	
V	22,40	17,30	14,60	17,30	14,60	17,30	15,90	15,90	18,90	17,30	22,40	20,60	22,40	
VI	29,00	20,60	17,30	20,60	17,30	20,60	22,40	22,40	24,40	20,60	24,40	20,60	26,60	
\bar{x}	23,20	20,35	17,35	16,50	16,62	18,38	17,72	18,27	19,87	19,20	21,55	20,90	22,50	
s	2,93	4,54	3,66	2,41	1,14	1,34	2,59	2,82	2,90	1,25	1,92	0,74	2,19	
	O	D	F	G	F	E	D	A	D	O	A	O		

TABLA N° 93 . TIMOLOL 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PREISION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	15,90	14,60	12,20	12,20	12,20	12,20	15,90	14,60	12,20	15,90	15,90	14,60	15,90	
II	26,60	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	20,60	18,90	24,40	26,60	26,60	
III	26,60	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	18,90	24,40	22,40	20,60	24,40	24,40	
IV	24,40	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	20,60	18,90	18,90	22,40	24,40	22,40	
V	24,40	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30	20,60	18,90	20,60	24,40	22,40	24,40	
VI	24,40	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	20,60	24,40	24,40	20,60	22,40	
\bar{x}	23,72	18,22	18,37	16,72	16,72	16,98	18,15	19,33	19,27	20,18	22,02	22,17	22,68	
s	3,98	2,31	3,30	2,30	2,30	2,47	1,65	2,66	4,00	2,98	3,37	4,23	3,67	
		D	B	F	F	F	E	B	A	O	O	O	O	

D B F F F E B A O O O O O

TABLA N° 94 . TIMOLOL 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	17,30	24,40	14,60	14,60	15,90	17,30	15,90	15,90	17,30	17,30	15,90	17,30	17,30
II	26,60	17,30	20,60	14,60	14,60	14,60	15,90	20,60	18,90	24,40	26,60	26,60	26,60
III	24,40	20,60	20,60	17,30	18,90	18,90	20,60	22,40	20,60	22,40	18,90	24,40	24,40
IV	24,40	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40	24,40	24,40
V	24,40	20,60	17,30	17,30	14,60	20,60	20,60	18,90	22,40	20,60	20,60	24,40	24,40
VI	24,40	17,30	17,30	14,60	14,60	20,60	17,30	18,90	18,90	22,40	20,60	24,40	24,40
\bar{x}	23,58	20,13	18,50	16,50	16,83	19,07	18,48	19,55	20,08	21,58	20,83	23,58	23,58
s	3,20	2,64	2,50	2,41	3,20	2,79	2,37	2,21	2,08	2,42	3,58	3,20	3,20

A D F F C E B B O O O O O

TABLA N° 95 . TIMOLOL 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		26,60	18,90	17,30	24,40	20,60	20,60	20,60	22,40	24,40	24,40	20,60	26,60	26,60
II		22,40	17,30	17,30	20,60	24,40	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	24,40	29,00	24,40
III		24,40	18,90	18,90	20,60	17,30	18,90	22,40	20,60	24,40	18,90	20,60	24,40	24,40
IV		20,60	17,30	14,60	14,60	15,90	18,90	17,30	15,90	14,60	14,60	14,60	20,60	20,60
V		24,40	20,60	20,60	18,90	22,40	24,40	22,40	24,40	20,60	20,60	18,90	24,40	24,40
VI		24,40	24,40	17,30	17,30	17,30	18,90	24,40	24,40	22,40	20,60	22,40	24,40	24,40
\bar{x}		23,80	19,57	17,67	19,40	19,65	20,10	21,28	21,38	20,88	19,95	20,25	24,90	24,13
s		2,06	2,67	2,00	3,33	3,35	2,21	2,41	3,18	3,76	3,19	3,34	2,79	1,94
		D	G	D	B	D	A	O	O	B	B	O	O	

D G D B D A O O B B O O

TABLA N° 96 . TIMOLOL 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	18,90	20,60	18,90	20,60	20,60	24,40	24,40
II		14,60	12,20	12,20	10,20	11,20	10,20	7,10	10,20	10,20	9,40	14,60	15,90	14,60
III		24,40	18,90	18,90	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60	18,90	18,90	18,90	24,40	24,40
IV		24,40	22,40	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	24,40	20,60	18,90	24,40	24,40
V		24,40	24,40	22,40	17,30	14,60	24,40	17,30	15,90	17,30	15,90	14,60	24,40	24,40
VI		24,40	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40
\bar{x}		22,77	20,78	19,87	17,85	17,57	18,40	16,97	17,53	19,02	18,30	18,30	22,98	22,77
s		4,00	4,66	4,34	4,69	4,59	4,80	5,05	4,12	5,27	5,16	3,17	3,47	4,00

O O A A O B B O O A O O

TABLA N° 97 . TIMOLOL 0,0313%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	29,00	29,00	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60
II	20,60	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
III	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
IV	22,40	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60
V	26,60	20,60	18,90	20,60	22,40	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	20,60	20,60
VI	24,40	20,60	20,60	18,90	18,90	20,60	18,90	24,40	22,40	24,40	20,60	24,40	24,40
\bar{x}	23,93	21,45	20,12	19,85	19,52	19,22	18,93	18,85	19,52	20,15	19,50	20,68	20,68
s	3,39	3,93	2,44	2,67	2,04	1,62	1,48	2,67	2,04	2,87	1,70	2,25	2,25
	O	B	B	D	D	E	B	D	A	D	A	A	

TABLA N° 98 . TIMOLOL 0,0313%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	20,60	20,60	18,90	17,30	18,90	17,30	14,60	17,30	20,60	17,30	18,90	18,90
II	17,30	13,40	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	10,20	13,40	10,20	10,20	14,60	17,30
III	20,60	20,60	20,60	20,60	17,30	20,60	20,60	18,90	18,90	20,60	20,60	24,40	24,40
IV	24,40	20,60	20,60	24,40	20,60	20,60	17,30	18,90	17,30	18,90	20,60	24,40	24,40
V	29,00	18,90	14,60	13,40	17,30	12,20	12,20	14,60	17,30	15,90	20,60	17,30	17,30
VI	22,40	20,60	17,30	20,60	20,60	18,90	20,60	24,40	20,60	22,40	20,60	24,40	24,40
\bar{x}	23,02	19,12	17,32	18,02	17,22	16,90	16,37	16,93	17,47	18,10	18,32	20,67	21,12
s	3,96	2,88	4,25	5,24	3,80	4,53	4,31	4,89	2,39	4,45	4,19	4,32	3,64
	A	B	A	B	B	D	B	D	A	A	O	O	

TABLA N° 99 . TIMOLOL. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	15,90	22,40	12,20	20,60	12,20
II	22,40	12,20	29,00	17,30	29,00	22,40
III	22,40	14,60	20,60	14,60	20,60	13,40
IV	24,40	13,40	22,40	14,60	20,60	12,20
V	26,60	13,40	22,40	15,90	24,40	14,60
VI	22,40	15,90	24,40	17,30	26,60	14,60
\bar{x}	23,77	14,23	23,53	15,32	23,63	14,90
s	1,70	1,50	2,94	1,95	3,63	3,83
ΔE		-9,54		-8,22		-8,73
1/ ΔE		-0,1049		-0,1217		-0,1145

G

G

F

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	15,90	12,20	26,60	17,30	29,00	20,60
II	26,60	17,30	22,40	17,30	20,60	17,30
III	26,60	17,30	24,40	17,30	20,60	20,60
IV	24,40	17,30	20,60	14,60	22,40	17,30
V	24,40	17,30	24,40	18,90	26,60	18,90
VI	24,40	18,90	24,40	17,30	24,40	18,90
\bar{x}	23,72	16,72	23,80	17,12	23,93	18,93
s	3,98	2,30	2,06	1,39	3,39	1,48
ΔE		-7,00		-6,68		-5,00
1/ ΔE		-0,1429		-0,1496		-0,2000

F

G

E

TABLA N° 100. TIMOLOL. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	15,90	22,40	14,60	22,40	14,60
II	11,20	4,90	22,40	14,60	22,40	14,60
III	22,40	15,90	22,40	13,40	20,60	14,60
IV	20,60	17,30	24,40	14,60	22,40	17,30
V	29,00	12,20	24,40	15,90	22,40	14,60
VI	20,60	17,30	24,40	15,90	29,00	17,30
\bar{x}	20,73	13,92	23,40	14,83	23,20	15,50
s	5,69	4,80	1,10	0,95	2,93	1,39
ΔE		-6,82		-8,57		-7,70
1/ ΔE		-0,1467		-0,1167		-0,1299

B

G

G

ANIMAL N°	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	17,30	14,60	24,40	18,90	24,40	14,60
II	26,60	14,60	14,60	7,10	17,30	10,20
III	24,40	17,30	24,40	17,30	20,60	17,30
IV	24,40	20,60	24,40	17,30	24,40	17,30
V	24,40	14,60	24,40	14,60	29,00	12,20
VI	24,40	14,60	24,40	20,60	22,40	17,30
\bar{x}	23,58	16,05	22,76	15,97	22,68	14,82
s	3,20	2,48	4,00	4,78	3,91	3,06
ΔE		-7,53		-6,80		-7,87
1/ ΔE		-0,1327		-0,1471		-0,1271

G

C

F

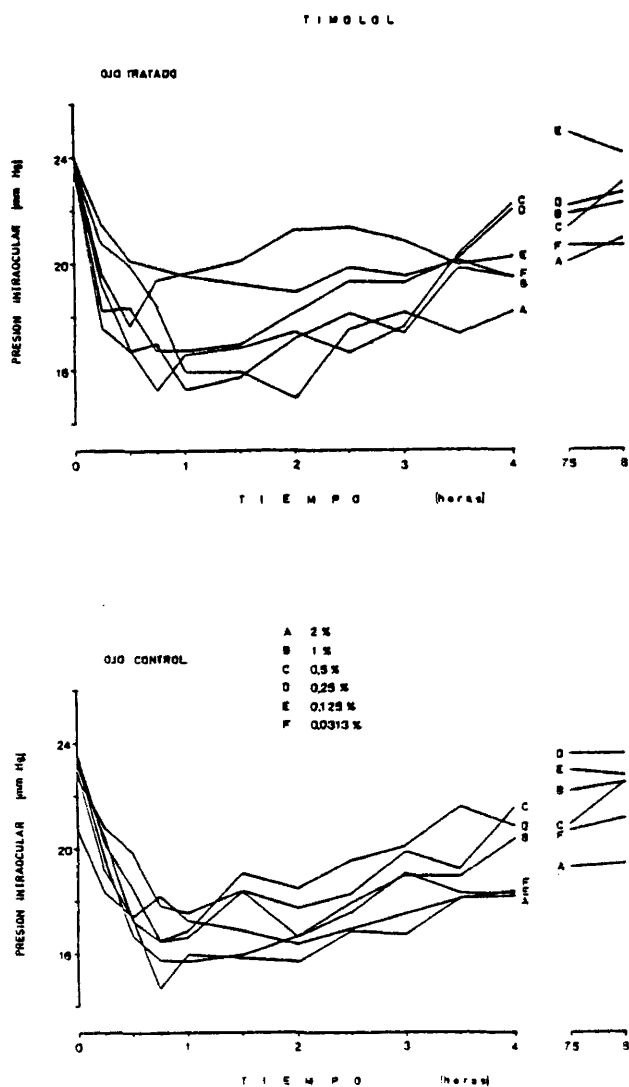


Figura n° 17. Evolución en el tiempo de los efectos del Timolol sobre la presión intraocular

TIMOLOL
OJO TRATADO

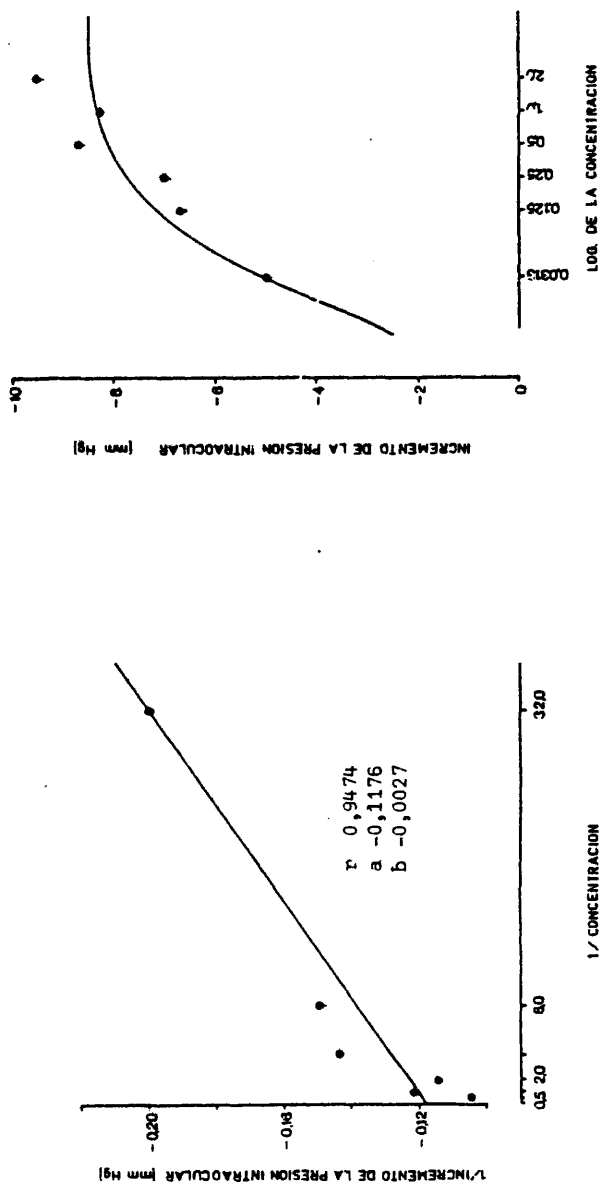


Figura nº 18. Relación dosis-efecto del Timolol sobre la presión intraocular en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

TABLA N° 101 . TIMOLOL 2%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,19	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56
IV	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
\bar{x}	6,65	7,33	7,56	7,45	7,45	7,68	7,79	7,68	7,56	7,56	7,56	7,45	7,45
s	0,36	0,35	0,43	0,28	0,28	0,28	0,56	0,68	0,43	0,43	0,43	0,28	0,28

E F F F G F E F F F F F F

TABLA N° 102 . TIMOLOL 2%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99	7,11	7,11	7,11	7,11	6,99	7,11	6,99
s	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,35	0,35	0,35	0,35	0,28	0,35	0,28

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 103 . TIMOLOL 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
II	6,88	8,25	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
III	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	
VI	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	6,88	7,56	7,45	7,68	7,91	7,56	7,56	7,56	7,33	7,45	7,45	7,45	7,33	
s	0,00	0,43	0,28	0,52	0,57	0,43	0,43	0,43	0,35	0,28	0,28	0,52	0,35	
		F	G	F	F	F	F	F	E	G	G	C	E	

TABLA N° 104 . TIMOLOL 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
II		6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88
III		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56
V		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,88	6,99	7,11	7,32	7,33	7,11	6,99	7,11	7,11	6,99	6,99	6,99	6,99
s		0,00	0,23	0,35	0,36	0,36	0,35	0,28	0,35	0,35	0,23	0,28	0,28	0,28
		0	0	E	E	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA N° 105 . TIMOLOL 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,88	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
V	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,77	7,22	7,22	7,22	7,34	7,22	7,22	7,22	7,22	7,11	6,99	6,99	6,88	6,88
s	0,28	0,57	0,57	0,57	0,56	0,37	0,37	0,37	0,37	0,35	0,28	0,28	0,00	0,00
		O	O	O	B	B	B	B		A	O	O	O	O

TABLA N° 106 . TIMOLOL 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,19	6,19	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	
II	6,19	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
III	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	6,65	6,77	6,99	7,22	7,11	7,11	7,22	7,11	6,88	6,88	6,88	6,77	6,77	
s	0,36	0,28	0,28	0,37	0,35	0,35	0,37	0,35	0,00	0,00	0,00	0,28	0,28	
	O	A	C	B	B	C	B	O	O	O	O	O	C	

TABLA N° 107 . TIMOLOL 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
II	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	
III	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	7,22	7,68	7,56	7,79	7,79	7,68	7,45	7,45	7,33	7,22	7,22	7,22	7,22	
s	0,37	0,28	0,43	0,36	0,36	0,28	0,28	0,28	0,35	0,37	0,37	0,37	0,37	
	B	O	C	C	B	O	O	O	O	O	O	O	O	

B O C C B O O O O O O O O

TABLA N° 108 . TIMOLOL 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
II	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	7,11	7,22	7,33	7,22	7,22	7,33	7,33	7,22	7,11	7,11	7,11	7,11	7,11	
s	0,35	0,37	0,35	0,37	0,37	0,35	0,35	0,37	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 109 . TIMOLOL 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
V	6,19	6,19	6,19	6,10	6,10	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,19	6,88	6,19	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	6,76	6,88	6,76	6,88	6,76	7,11	7,22	7,11	7,11	7,11	6,99	6,99	6,99	
s	0,52	0,43	0,52	0,43	0,52	0,35	0,37	0,56	0,35	0,35	0,28	0,28	0,28	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 110 . TIMOLOL 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
II	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
V	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	
\bar{x}	6,54	6,54	6,54	6,54	6,54	6,65	6,76	6,88	6,65	6,65	6,77	6,77	6,77	
s	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38	0,36	0,52	0,43	0,36	0,36	0,28	0,28	0,28	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 111 . TIMOLOL 0,0313%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
VI	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
\bar{x}	6,76	6,88	6,88	6,88	6,76	6,76	6,76	6,76	6,76	6,76	6,76	6,88	6,88
s	0,52	0,61	0,61	0,61	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,61	0,61

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 112 . TIMOLOL 0,0313%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	5,92	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
VI	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
\bar{x}	6,99	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,76	5,76	6,76	6,76	6,76
s	0,28	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 113 . TIMOLOL. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	8,25	6,88	7,56
II	6,19	7,56	6,88	8,25	6,19	6,88
III	6,88	8,94	6,88	8,25	6,88	8,25
IV	6,88	7,56	6,88	8,25	6,88	6,88
V	6,19	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56
VI	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88
\bar{x}	6,65	7,79	6,88	8,02	6,76	7,34
s	0,36	0,56	0,00	0,36	0,28	0,56
ΔE		1,14		1,14		0,57
1/ ΔE		0,8772		0,8772		1,7544

F

G

B

ANIMAL N°	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	8,25	6,88	7,56	6,88	6,88
III	7,56	8,25	7,56	7,56	6,88	7,56
IV	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56
V	6,88	7,56	6,19	6,88	6,19	6,19
VI	6,88	7,56	6,19	6,88	6,19	6,19
\bar{x}	7,22	7,79	6,76	7,22	6,76	6,88
s	0,37	0,36	0,52	0,37	0,52	0,61
ΔE		0,57		0,46		0,11
1/ ΔE		1,7544		2,1896		8,8209

C

O

O

TABLA N° 114 . TIMOLOL. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	7,56	6,19	7,56
II	6,88	6,88	6,88	7,56	6,19	7,56
III	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56
IV	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,99	7,10	6,88	7,33	6,65	7,22
s	0,28	0,35	0,00	0,35	0,36	0,37
ΔE		0,11		0,45		0,57
$1/\Delta E$		8,8183		2,2060		1,7544
	O		E		C	

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	7,56	6,19	6,88	6,88	6,88
III	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,19
VI	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88	6,19
\bar{x}	7,10	7,33	6,53	6,88	6,99	6,76
s	0,35	0,35	0,38	0,43	0,28	0,52
ΔE		0,23		0,34		-0,23
$1/\Delta E$		4,4131		2,9126		-4,3485
	O		O		O	

TIMOLOL

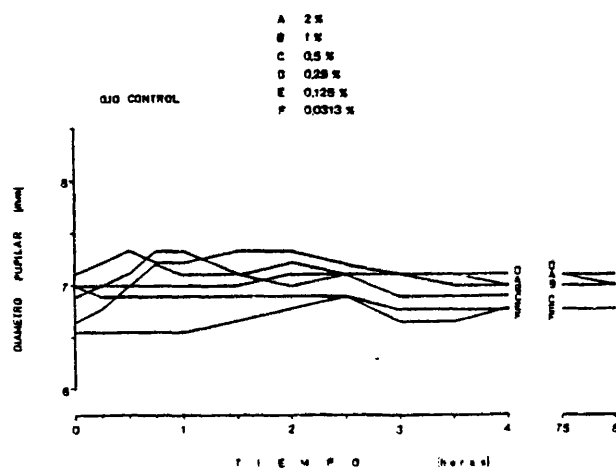
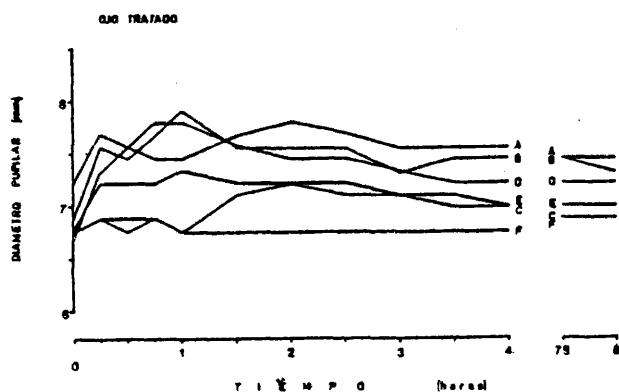


Figura n° 19. Evolución en el tiempo de los efectos del Timolol sobre el diametro pupilar

11 MOL/L
OJO TRATADO

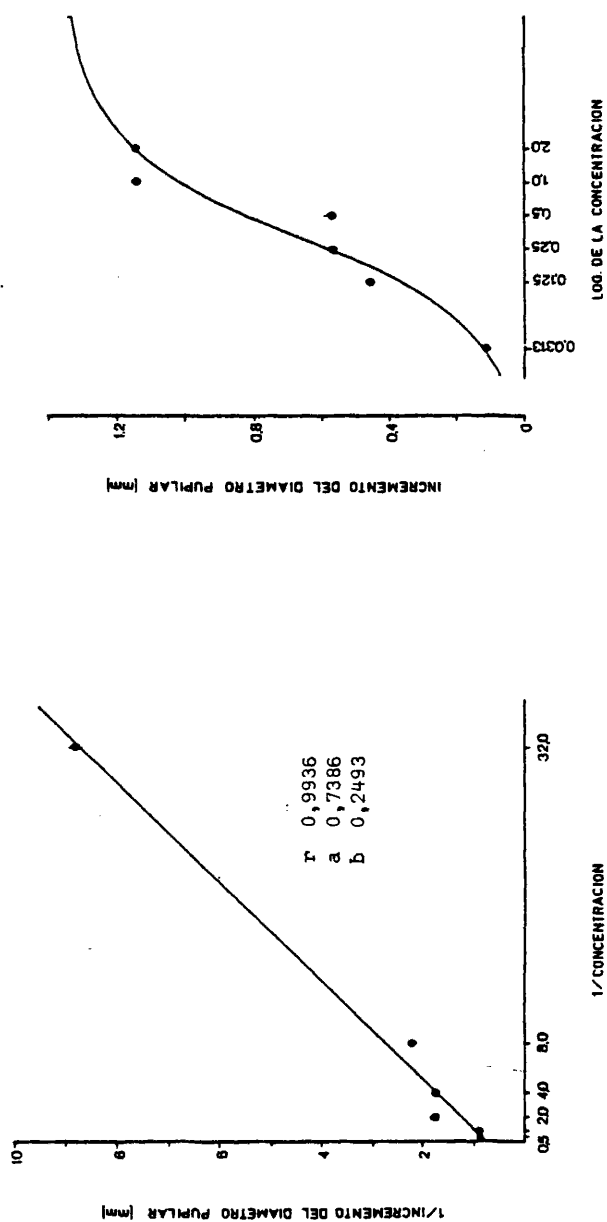


Figura nº 20. Relación dosis-efecto del Timolol sobre el diametro pupilar en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

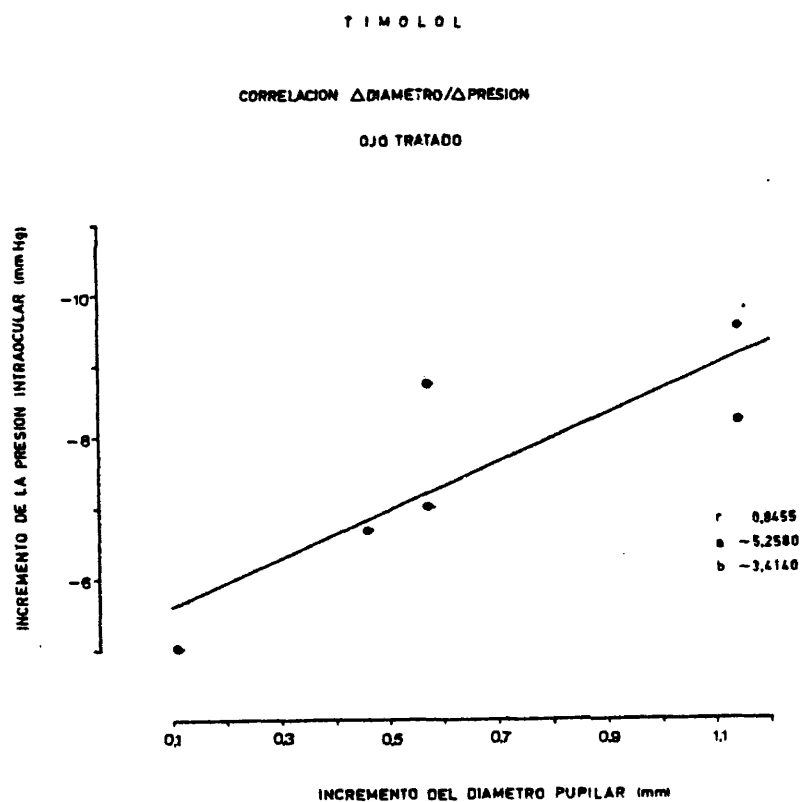


Figura n° 21. Correlación entre las modificaciones del diámetro pupilar y la presión intraocular en el ojo tratado. Puntos tomados a partir de los incrementos máximos de los efectos, en valores absolutos

TABLA N° 115 . METOXAMINA 2%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	24,40	22,40	29,00	29,00	29,00	24,40	29,00	24,40	26,60	24,40
II	24,40	22,40	22,40	22,40	20,60	17,30	15,90	22,40	17,30	20,60
III	24,40	20,60	20,60	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30	17,30
IV	20,60	26,60	26,60	26,60	24,40	24,40	26,60	26,60	26,60	26,60
V	24,40	18,90	24,40	17,30	22,40	24,40	14,60	14,60	15,90	20,60
VI	24,40	24,40	26,60	24,40	26,60	26,60	24,40	24,40	26,60	26,60
\bar{x}	23,77	22,55	24,93	22,83	22,93	21,95	20,85	21,17	21,72	22,68
s	1,55	2,72	3,09	4,82	5,05	4,80	6,55	5,26	5,37	3,78

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 116 . METOXAMINA 2%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	24,40	26,60	26,60	29,00	29,00	29,00	24,40	26,60	22,40	22,40
II	12,20	12,20	13,40	10,20	8,50	7,10	7,10	7,10	8,50	10,20
III	24,40	24,40	20,60	22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	20,60	20,60
IV	24,40	26,60	24,40	26,60	20,60	20,60	20,60	22,40	29,00	26,60
V	24,40	22,40	24,40	20,60	17,30	24,40	17,30	17,30	17,30	14,60
VI	24,40	24,40	20,60	22,40	24,40	20,60	24,40	26,60	24,40	22,40
\bar{x}	22,37	22,77	21,67	21,87	20,37	21,02	19,37	20,73	20,37	19,47
s	4,98	5,41	4,67	6,50	7,00	7,49	6,57	7,52	7,00	5,98

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 117 . METOXAMINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	20,60	17,30	17,30	20,60	18,90	24,40	29,00	20,60	20,60	17,30
II	20,60	24,40	29,00	24,40	24,40	24,40	22,40	29,00	24,40	29,00
III	20,50	24,40	24,40	34,50	24,40	29,00	20,60	20,60	17,30	20,60
IV	22,40	24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40
V	22,40	24,40	26,60	22,40	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90
VI	24,40	29,00	29,00	29,00	26,60	26,60	24,40	24,40	29,00	24,40
\bar{x}	21,83	23,98	25,12	25,55	22,58	23,98	22,65	22,35	21,80	22,10
s	1,54	3,76	4,35	5,25	2,97	3,73	3,63	3,73	4,25	4,21

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 118 . METOXAMINA 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		22,40	20,60	17,30	20,60	18,90	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30
II		20,60	24,40	24,40	24,40	22,40	26,60	24,40	22,40	24,40	24,40
III		24,40	24,40	26,60	22,40	20,60	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40
IV		24,40	24,40	22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	17,30
V		26,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
VI		29,00	29,00	24,40	29,00	24,40	24,40	29,00	26,50	29,00	29,00
\bar{x}		24,57	23,90	22,92	23,30	21,88	23,17	23,02	22,66	23,35	22,17
s		2,98	3,12	3,16	3,16	2,24	2,39	3,96	3,30	3,98	4,61

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 119 . METOXAMINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
II		24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	29,00	24,40	26,60	24,40
III		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV		20,60	17,30	20,60	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60
V		24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	18,90	18,90	22,40	24,40	20,60
VI		24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
\bar{x}		23,77	22,88	23,43	23,22	23,48	21,67	22,43	22,25	23,50	22,50
s		1,55	2,85	1,60	2,90	2,25	3,17	4,31	2,87	2,40	2,08

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 120 . METOXAMINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		20,60	18,90	17,30	17,30	20,60	18,90	20,60	18,90	20,60	20,60
II		20,60	24,40	20,60	18,90	20,60	18,90	20,60	24,40	20,60	20,60
III		24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,50
IV		24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	24,40	24,40
V		22,40	22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	20,60	20,60	24,40	20,60
VI		22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	26,60	24,40	22,40	24,40	24,40
\bar{x}		22,47	21,55	20,68	20,07	21,53	21,33	21,23	21,55	22,80	21,87
s		1,70	1,92	2,25	1,75	1,58	2,89	1,55	1,92	1,87	1,96

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 121 . METOXAMINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
II	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	17,30	22,40
III	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
IV	20,60	20,60	22,40	22,40	17,30	20,60	17,30	20,60	22,40	20,60
V	22,40	22,40	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40
VI	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	26,60	24,40	24,40
\bar{x}	22,17	22,47	22,17	22,47	21,32	22,50	21,95	22,53	21,93	22,47
s	1,87	1,70	1,87	1,70	2,71	2,08	2,94	2,50	2,68	1,70

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 122 . METOXAMINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	22,40	22,40	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40
II	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	29,00	29,00	24,40	22,40	29,00
III	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	20,60	22,40	24,40	24,40	24,40
IV	24,40	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	20,60	22,40
V	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
VI	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
\bar{x}	24,07	23,40	23,43	22,47	22,50	23,27	24,20	23,77	22,80	24,83
s	0,82	1,09	1,60	1,70	2,08	3,37	2,81	1,55	1,87	2,19

0 0 A 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 123 . METOXAMINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	24,40	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60
II	29,00	24,40	24,40	29,00	20,60	24,40	29,00	18,90	20,60	24,40
III	22,40	22,40	22,40	24,40	17,30	18,90	24,40	24,40	24,40	24,40
IV	20,60	18,90	20,60	18,90	17,30	17,30	14,60	14,60	17,30	20,60
V	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40	18,90	20,60	24,40	24,40	24,40
VI	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
\bar{x}	24,63	22,52	23,10	23,28	20,43	20,75	22,57	21,22	21,95	23,13
s	3,59	2,34	1,57	3,53	2,80	3,01	4,81	4,00	2,94	1,96

O O O B A O O O O

TABLA N° 124 . METOXAMINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	17,30
II	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	17,30
III	29,00	24,40	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40	17,30	22,40
IV	22,40	17,30	20,60	18,90	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	24,40
V	24,40	26,60	26,60	24,40	22,40	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60
VI	29,00	26,60	29,00	24,40	24,40	24,40	24,40	29,00	29,00	24,40
\bar{x}	25,27	23,32	23,63	21,58	21,53	21,95	20,98	22,08	21,45	21,07
s	3,03	3,67	3,63	2,28	1,53	2,94	2,35	4,07	3,93	3,24

O O B C A D O A B

TABLA N° 125 . METOXAMINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		20,60	18,90	20,60	17,30	22,40	18,90	20,60	20,60	20,60	18,90
II		20,60	17,30	14,60	20,60	14,60	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90
III		17,30	18,90	14,60	20,60	17,30	14,60	17,30	17,30	18,90	15,90
IV		17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
V		20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40	17,30	22,40	22,40
VI		20,60	20,60	18,90	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
\bar{x}		19,50	18,38	17,22	19,25	18,55	17,97	19,55	18,70	19,82	19,30
s		1,70	1,34	2,37	2,24	3,16	2,58	2,55	2,24	2,34	2,55

O A O O O O O O O O

TABLA N° 126 . METOXAMINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		22,40	24,40	24,40	24,40	17,30	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90
II		15,90	7,10	5,90	7,80	4,90	10,20	10,20	14,60	14,60	14,60
III		24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV		24,40	24,40	22,40	22,40	20,60	20,60	24,40	18,90	17,30	17,30
V		24,40	18,90	20,60	17,30	17,30	22,40	20,60	18,90	20,60	18,90
VI		29,00	31,60	24,40	24,40	20,60	29,00	22,40	24,40	18,90	24,40
\bar{x}		23,42	21,80	20,02	20,12	16,88	21,20	20,15	20,30	19,12	19,42
s		4,28	8,26	7,06	6,63	6,09	6,23	5,33	3,74	3,28	3,52

O O O A O O O A O

TABLA N° 127. METOXAMINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	29,00	20,60	29,00	24,40	24,40
II	24,40	15,90	20,60	29,00	24,40	29,00
III	24,40	14,60	20,60	34,50	24,40	24,40
IV	20,60	26,60	22,40	24,40	20,60	17,30
V	24,40	14,60	22,40	26,60	24,40	18,90
VI	24,40	26,60	24,40	29,00	24,40	20,60
\bar{x}	23,77	21,22	21,83	28,75	23,77	22,43
s	1,55	6,85	1,54	3,37	1,55	4,31
ΔE		-2,55		6,92		-1,33
$1/\Delta E$		-0,3922		0,1446		-0,7500

O

G

O

ANIMAL N°	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	24,40	24,40	20,60	20,60	17,30
II	24,40	17,30	29,00	18,90	20,60	14,60
III	20,60	20,60	22,40	17,30	17,30	14,60
IV	20,60	17,30	20,60	14,60	17,30	17,30
V	22,40	20,60	22,40	18,90	20,60	17,30
VI	24,40	20,60	29,00	24,40	20,60	18,90
\bar{x}	22,17	20,13	24,63	19,12	19,50	16,67
s	1,87	2,64	3,59	3,28	1,70	1,72
ΔE		-2,03		-5,52		-2,83
$1/\Delta E$		-0,4918		-0,1813		-0,3529

O

D

D

TABLA N° 128 . METOKAMINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	29,00	22,40	17,30	20,60	17,30
II	12,20	7,10	20,60	26,60	20,60	24,40
III	24,40	20,60	24,40	26,60	24,40	20,60
IV	24,40	29,00	24,40	17,30	24,40	20,60
V	24,40	14,60	26,60	20,60	22,40	24,40
VI	24,40	20,60	29,00	24,40	22,40	26,60
\bar{x}	23,77	20,15	24,57	22,13	22,47	22,32
s	1,55	8,46	2,98	4,34	1,70	3,41
ΔE		-3,62		-2,44		-0,15
$1/\Delta E$		-0,2762		-0,4104		-6,5217

O

O

O

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	24,40	22,40	17,30	22,40	17,30
II	24,40	29,00	24,40	17,30	15,90	4,90
III	24,40	20,60	29,00	17,30	24,40	20,60
IV	24,40	20,60	22,40	17,30	24,40	17,30
V	24,40	20,60	24,40	17,30	24,40	17,30
VI	24,40	24,40	29,00	24,40	29,00	18,90
\bar{x}	24,07	23,27	25,27	18,48	23,42	16,05
s	0,82	3,37	3,03	2,90	4,28	5,62
ΔE		-0,80		-6,79		-7,37
$1/\Delta E$		-1,2448		-0,1473		-0,1357

O

F

F

TABLA N° 129 . METOXAMINA 2%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	9,63	11,69	11,69	11,69	11,00	11,00	11,00	10,31	9,63
II	6,88	9,63	11,69	12,38	12,38	11,69	11,69	11,00	10,31	10,31
III	6,88	11,69	12,38	12,38	12,38	12,38	12,38	11,69	11,00	11,00
IV	7,56	10,31	11,69	11,69	11,69	11,69	11,69	11,69	11,00	10,31
V	6,19	8,94	11,00	11,69	11,69	11,69	11,69	11,00	11,00	11,00
VI	6,88	9,63	10,31	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31
\bar{x}	6,88	9,97	11,46	11,81	11,81	11,58	11,58	11,23	10,77	10,43
s	0,43	0,95	0,71	0,52	0,52	0,52	0,52	0,36	0,36	0,52

G G G G G G G G G G

TABLA N° 130 . METOXAMINA 2%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)									
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,88	6,88	7,56	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94
III	6,88	6,88	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25
IV	7,56	8,25	8,94	8,94	8,94	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63
V	6,88	6,88	6,88	7,56	8,94	8,25	8,25	8,94	8,94	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
\bar{x}	6,99	7,11	7,57	8,02	8,60	8,48	8,60	8,71	8,60	8,25
s	0,28	0,56	0,87	0,83	0,85	0,84	0,95	0,94	0,95	0,87

O O D F F F F F F E

TABLA N° 131. METOXAMINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		6,88	9,63	11,00	11,69	11,69	11,69	11,00	10,31	10,31	9,63
II		6,88	9,63	11,00	11,69	11,69	11,69	11,00	10,31	10,31	9,63
III		6,88	9,63	11,69	11,69	11,69	11,00	11,00	11,00	10,31	10,31
IV		6,88	9,63	11,00	11,00	11,00	11,69	11,00	11,00	11,00	9,63
V		6,19	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	9,63	9,63	9,63
VI		6,88	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	10,31	10,31	10,31
\bar{x}		6,77	9,63	11,12	11,35	11,35	11,35	10,77	10,43	10,31	9,86
s		0,28	0,00	0,28	0,38	0,38	0,38	0,36	0,52	0,43	0,35
		G	G	G	G	G	G	G	G	G	G

G G G G G G G G G G

TABLA N° 132. METOXAMINA 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II		6,88	6,88	6,88	8,25	9,63	8,94	8,94	8,94	8,94	8,25
III		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	8,25	9,63	8,25	8,25	8,25
IV		6,88	6,88	6,88	8,25	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56
V		6,19	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,94	9,63	9,63	7,56
VI		6,88	6,88	6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		6,77	6,88	6,99	7,69	8,02	8,02	8,37	8,14	8,14	7,56
s		0,28	0,00	0,28	0,52	0,94	0,71	1,01	1,01	1,01	0,61

O O F E F F D D D

TABLA N° 133 . METOXAMINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	8,25	10,31	11,00	11,00	10,31	10,31	10,31	10,31	9,63
II	6,88	8,94	11,00	11,00	11,69	11,00	11,00	11,00	10,31	10,31
III	6,88	8,25	11,00	11,69	11,69	11,69	11,00	10,31	10,31	8,94
IV	6,88	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	9,63	9,63
V	6,88	9,63	10,31	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	9,63	9,63
VI	6,88	9,63	11,69	11,69	11,00	11,00	10,31	10,31	9,63	9,63
\bar{x}	6,88	9,06	10,89	11,23	11,23	11,00	10,77	10,54	9,97	9,63
s	0,00	0,68	0,52	0,36	0,36	0,44	0,36	0,36	0,37	0,43

G G G G G G G G G G

TABLA N° 134 . METOXAMINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,88	6,88	8,25	9,63	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25
III	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
IV	6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	6,88	6,88
V	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
\bar{x}	6,88	7,11	7,45	7,79	8,14	8,02	7,68	7,45	7,34	7,22
s	0,00	0,35	0,52	0,36	0,81	0,56	0,52	0,52	0,56	0,57

O C G F G F C A O

TABLA N° 135 . METOXAMINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	8,25	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94
II	5,50	9,63	10,31	11,00	10,31	10,31	10,31	10,31	9,63	9,63
III	6,88	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	10,31	9,63	9,63
IV	6,88	8,94	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	9,63
V	6,88	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	9,63	8,94	8,94	8,25
VI	6,88	8,25	11,00	10,31	9,63	9,63	9,63	9,63	8,94	8,25
\bar{x}	6,65	9,06	10,66	10,66	10,43	10,43	10,09	9,97	9,51	9,06
s	0,56	0,68	0,57	0,57	0,67	0,67	0,56	0,72	0,52	0,68
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G

G G G G G G G G G G

TABLA N° 136 . METOXAMINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		6,19	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II		5,50	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,19	6,19	6,88
III		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
IV		6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88
V		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
VI		6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
\bar{x}		6,54	6,99	7,11	7,22	7,22	7,45	7,11	6,99	7,11	6,99
s		0,58	0,28	0,35	0,37	0,37	0,28	0,35	0,52	0,56	0,28

O A B B E A O O O

TABLA N° 137 . METOXAMINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		6,88	8,94	10,31	11,00	11,00	10,31	10,31	9,63	9,63	8,94
II		6,88	9,63	11,00	11,00	11,00	11,00	10,31	10,31	9,63	9,63
III		6,88	8,25	9,63	10,31	10,31	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63
IV		6,88	8,25	9,63	11,00	11,00	10,31	10,31	9,63	9,63	9,63
V		6,88	8,94	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63
VI		6,88	8,25	9,63	11,00	11,00	11,00	10,31	9,63	8,94	8,94
\bar{x}		6,88	8,71	9,97	10,66	10,66	10,31	10,08	9,74	9,52	9,40
s		0,00	0,56	0,57	0,57	0,57	0,61	0,35	0,28	0,28	0,36
		G	G	G	G	G	G	G	G	G	G

G G G G G G G G G G

TABLA N° 138 . METOXAMINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
III	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88
\bar{x}	6,88	7,11	7,22	7,22	7,33	7,11	7,22	7,22	7,22	6,99
s	0,00	0,56	0,57	0,57	0,35	0,35	0,37	0,37	0,37	0,28

O O O E O B B B O

TABLA N° 139 . METOXAMINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		7,56	8,25	10,31	10,31	10,31	10,31	9,63	9,63	9,63	8,94
II		7,56	8,25	10,31	10,31	10,31	10,31	10,31	9,63	9,63	8,94
III		7,56	8,94	9,63	10,31	10,31	10,31	9,63	9,63	9,63	8,94
IV		9,25	9,63	10,31	10,31	11,00	11,00	11,00	10,31	9,63	9,63
V		7,56	8,25	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	9,63	8,25	8,25
VI		7,56	8,25	9,63	9,63	10,31	10,31	9,63	9,63	8,94	8,94
\bar{x}		7,68	8,60	9,97	10,08	10,31	10,31	9,97	9,74	9,29	8,94
s		0,28	0,58	0,37	0,35	0,43	0,43	0,57	0,28	0,58	0,44
		F	G	G	G	G	G	G	G	G	G

TABLA N° 140 . METOXAMINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210
I		7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II		7,56	7,56	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25
III		7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56
IV		7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V		7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI		7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
\bar{x}		7,56	7,68	7,91	7,68	7,68	7,68	7,68	7,68	7,68	7,68
s		0,00	0,28	0,38	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
		0	B	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA N° 141 . METOXAMINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	11,69	6,88	11,69	6,88	11,00
II	6,88	12,38	6,88	11,69	6,88	11,69
III	6,88	12,38	6,88	11,69	6,88	11,69
IV	7,56	11,69	6,88	11,69	6,88	11,00
V	6,19	11,69	6,19	11,00	6,88	11,00
VI	6,88	11,00	6,88	11,00	6,88	11,69
\bar{x}	6,88	11,81	6,76	11,46	6,88	11,35
s	0,43	0,52	0,28	0,36	0,00	0,38
ΔE		4,93		4,70		4,47
$1/\Delta E$		0,2030		0,2130		0,2240

G

G

G

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	9,63	6,88	11,00	7,56	10,31
II	5,50	11,00	6,88	11,00	7,56	10,31
III	6,88	11,00	6,88	10,31	7,56	10,31
IV	6,88	11,00	6,88	11,00	8,25	11,00
V	6,88	11,00	6,88	9,63	7,56	9,63
VI	6,88	11,00	6,88	11,00	7,56	10,31
\bar{x}	6,65	10,77	6,88	10,66	7,63	10,31
s	0,56	0,56	0,00	0,57	0,31	0,43
ΔE		4,12		3,78		2,64
$1/\Delta E$		0,2426		0,2648		0,3793

G

G

G

TABLA N° 142. METOXAMINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 2%		C°: 1%		C°: 0,5%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56
II	6,88	9,63	6,88	9,63	6,88	9,63
III	6,88	8,94	6,88	9,63	6,88	8,25
IV	7,56	9,63	6,88	8,25	6,88	8,25
V	6,88	8,94	6,19	9,63	6,88	7,56
VI	6,88	7,56	6,88	8,25	6,88	8,25
\bar{x}	6,99	8,71	6,7650	8,7117	6,88	8,25
s	0,28	0,94	0,28	1,12	0,00	0,76
ΔE		1,72		1,95		1,37
1/ ΔE		0,5814		1,5137		0,7299

F

F

F

ANIMAL	C°: 0,25%		C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,19	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56
II	5,50	7,56	6,88	8,25	7,56	8,25
III	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	8,25
IV	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56
V	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	8,25
\bar{x}	6,5350	7,56	6,88	7,5617	7,56	7,9050
s	0,58	0,00	0,00	0,43	0,00	0,38
ΔE		1,03		0,68		0,35
1/ ΔE		0,9756		1,4670		2,8986

F

B

B

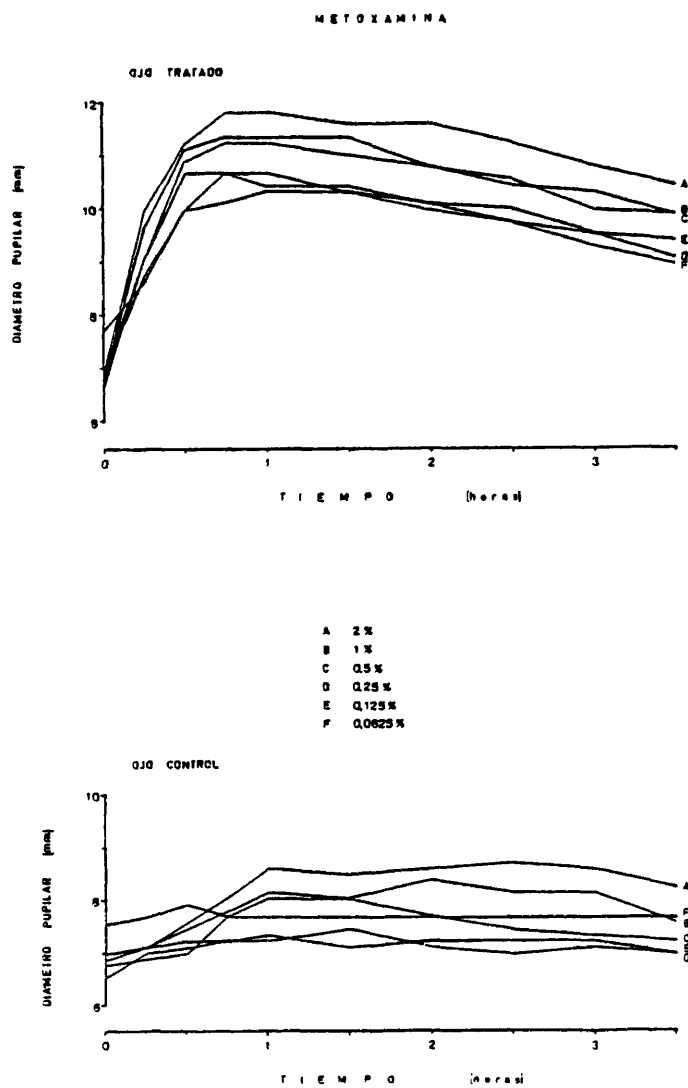


Figura nº 22. Evolución en el tiempo de los efectos de la Metoxamina sobre el daimetro pupilar

METOXAMINA
OJO TRATADO

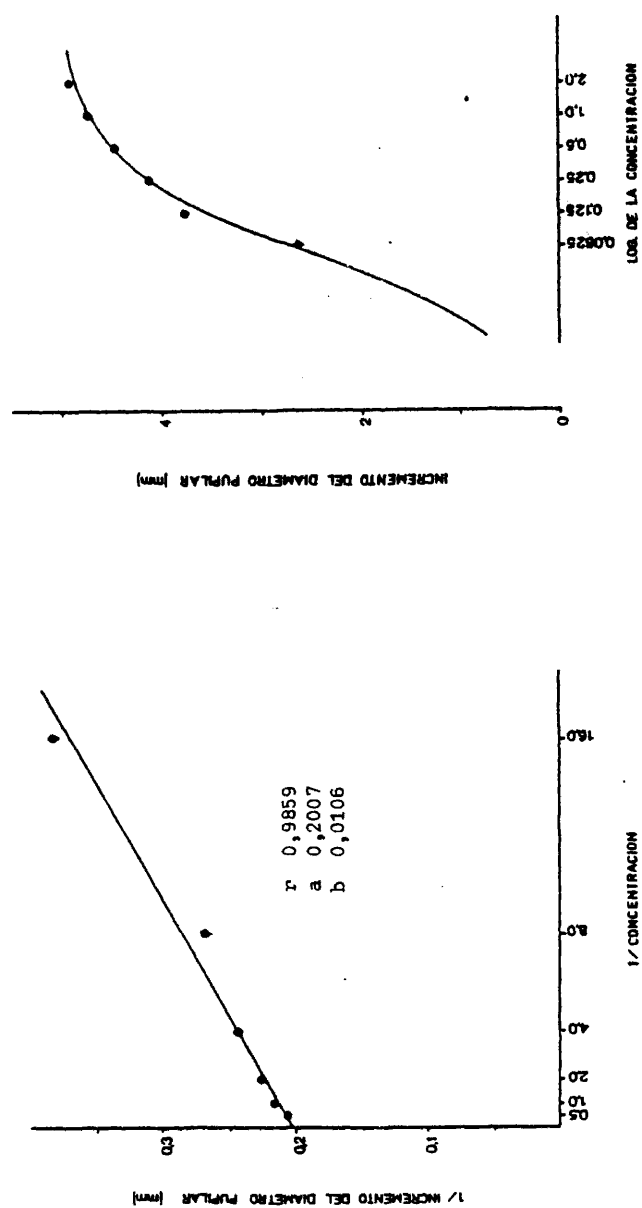


Figura n° 23. Relación dosis-efecto de la Metoxamina sobre el diámetro pupilar en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

METOXAMINA

OJO CONTROL

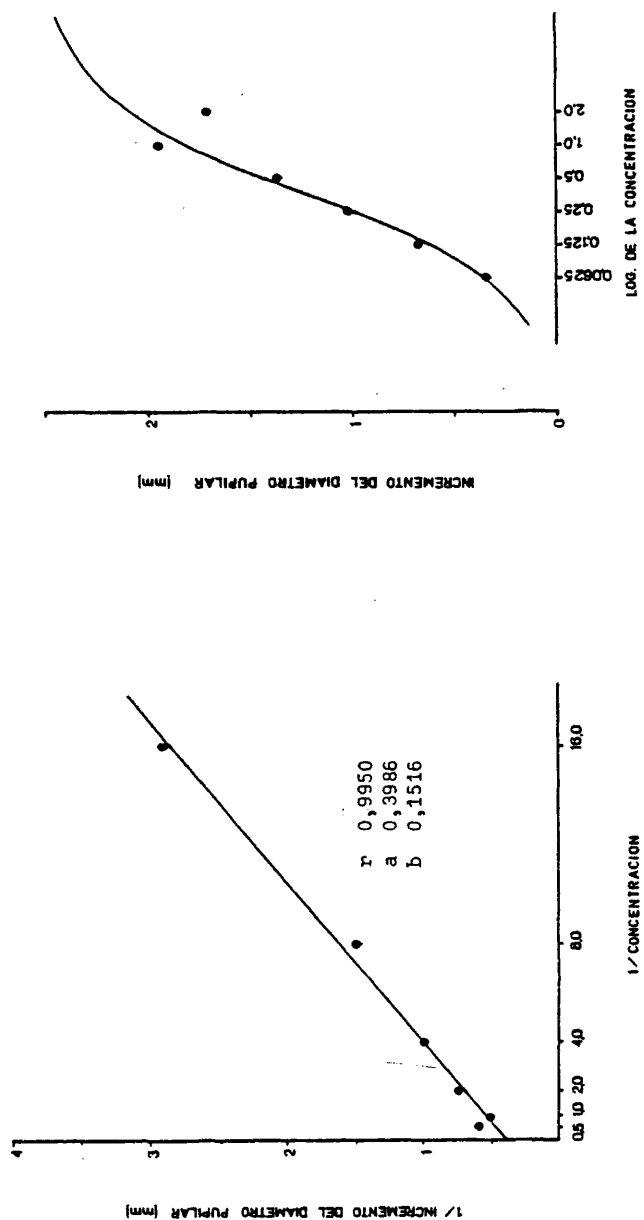


Figura nº 24. Relación dosis-efecto de la Metoxamina sobre el diámetro pupilar en el ojo control. Representación doble recíproco y semilogarítmica

TABLA N° 143 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40	24,40	18,90	15,90	24,40	14,60	20,60	17,30	17,30
II	20,60	10,20	14,60	12,20	18,90	14,60	14,60	14,60	12,20	18,90	12,20	17,30	18,90
III	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	15,90	15,90	15,90	17,30	24,40	20,60
IV	20,60	24,40	24,40	18,90	15,90	10,20	12,20	12,20	10,20	10,20	13,40	10,20	12,20
V	24,40	20,60	24,40	14,60	17,30	17,30	14,60	17,30	15,90	17,30	12,20	12,20	14,60
VI	22,40	14,60	20,60	20,60	18,90	15,90	17,30	17,30	17,30	15,90	18,90	17,30	20,60
\bar{x}	22,47	19,77	21,17	18,22	19,00	17,17	16,37	15,53	15,98	15,47	15,77	16,45	17,37
s	1,70	6,06	3,64	3,97	2,31	4,92	3,13	1,92	4,91	2,97	3,65	4,95	3,40

O O B D B F G D G F D E

TABLA N° 144 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	29,00	24,40	20,60	24,40	17,30	20,60	20,60	20,60	17,30	22,40	18,90	18,90
II	8,50	8,50	5,90	5,90	6,50	8,50	10,20	12,20	12,20	11,20	14,60	8,50	12,20
III	26,60	26,60	22,40	22,40	24,40	29,00	26,60	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40
IV	20,60	20,60	20,60	18,90	18,90	17,30	17,30	18,90	20,60	18,90	20,60	18,90	20,60
V	20,60	17,30	24,40	17,30	18,90	18,90	17,30	20,60	17,30	20,60	17,30	24,40	20,60
VI	24,40	26,60	29,00	20,60	22,40	18,90	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
\bar{x}	20,85	21,43	21,12	17,62	19,25	18,32	18,77	20,18	19,92	19,13	20,62	19,92	20,18
s	6,49	7,69	7,96	5,99	6,72	6,53	5,40	4,50	4,64	4,62	3,97	6,21	4,50

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 145 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	18,90	17,30	15,90	15,90	15,90	15,90	15,90	15,90	17,30	15,90	15,90	18,90
II	20,60	17,30	17,30	12,20	14,60	17,30	13,40	14,60	14,60	10,20	12,20	17,30	22,40
III	24,40	20,60	20,60	17,30	18,90	18,90	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40	22,40
IV	20,60	18,90	17,30	14,60	9,40	14,60	10,20	9,40	9,40	9,40	9,40	9,40	10,20
V	24,40	22,40	20,60	18,90	24,40	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30
VI	24,40	22,40	20,60	15,90	14,60	14,60	17,30	14,60	14,60	20,60	18,90	24,40	24,40
\bar{x}	23,13	20,08	18,95	15,80	16,30	16,98	16,05	14,85	14,85	15,35	15,17	18,05	19,27
s	1,96	2,08	1,81	2,29	5,02	2,42	3,79	2,93	2,93	4,49	3,62	5,29	5,14

C F G E G F G G F G B O

TABLA N° 146 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	20,60	20,60	18,90	18,90	17,30	17,30	15,90	17,30	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60
II	17,30	13,40	12,20	10,20	10,20	10,20	11,20	10,20	7,10	7,10	8,50	13,40	14,60
III	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	24,40	24,40
IV	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	22,40	24,40	24,40
V	26,60	20,60	24,40	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	14,60	17,30	17,30	17,30	14,60
VI	24,40	24,40	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	17,30	20,60	17,30	20,60	22,40	24,40
\bar{x}	22,95	20,67	19,90	18,02	17,48	18,40	18,63	17,85	18,33	16,97	18,05	20,13	20,50
s	3,38	4,02	4,52	3,92	3,86	4,80	4,81	4,69	6,62	5,05	4,99	4,39	4,80

O O B C A A C O B A O O

TABLA N° 147 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	490
I	24,40	24,40	22,40	20,60	24,40	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40
II	22,40	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30	12,20	13,40	12,20	13,40	14,60	17,30	18,90
III	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	24,40
IV	20,60	17,30	15,90	17,30	14,60	14,60	11,20	12,20	11,20	12,20	12,20	12,20	12,20
V	24,40	24,40	24,40	17,30	17,30	17,30	17,30	14,60	13,40	13,40	17,30	22,40	22,40
VI	24,40	20,60	18,90	17,30	15,90	17,30	14,60	15,90	14,60	15,90	15,90	20,60	20,60
\bar{x}	22,80	20,77	20,22	18,40	18,62	17,95	16,43	16,22	15,15	15,73	16,58	18,67	20,48
s	1,87	3,18	3,34	1,70	3,54	2,30	4,88	3,61	3,78	3,38	3,02	3,61	4,59

O O F B F D F G G F B O

TABLA N° 148 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	20,60	20,60	18,90	17,30	18,90	20,60	20,60	17,30	17,30	20,60	24,40	24,40
II	12,20	7,10	7,10	5,90	5,90	7,10	8,50	8,50	8,50	8,50	7,10	11,20	12,20
III	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV	24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	24,40	24,40	20,60	20,60
V	24,40	20,60	20,60	15,90	17,30	18,90	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40	22,40
VI	24,40	24,40	20,60	18,90	20,60	24,40	24,40	20,60	20,60	18,90	22,40	24,40	24,40
\bar{x}	22,03	19,92	18,65	16,80	17,05	18,72	19,52	18,03	18,42	18,47	19,37	21,23	21,40
s	4,88	6,51	5,70	5,61	5,70	6,07	5,60	4,85	5,61	5,38	6,58	5,15	4,76

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 149 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	17,30	20,60	18,90	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30	15,90
II		22,40	22,40	22,40	20,60	20,60	18,90	15,90	17,30	15,90	15,90	20,60	20,60	22,40
III		18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	17,30	18,90	17,30	17,30	18,90	18,90	18,90
IV		20,60	18,90	18,90	17,30	15,90	13,40	12,20	12,20	11,20	11,20	11,20	14,60	15,90
V		24,40	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	15,90	15,90	15,90	15,90	15,90	20,60	22,40
VI		24,40	20,60	17,30	20,60	17,30	15,90	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	20,60	20,60
\bar{x}		22,52	19,78	19,23	18,93	17,88	16,50	15,32	15,58	14,92	14,92	15,97	18,77	19,35
s		2,34	1,78	1,98	1,48	1,64	2,27	1,95	2,34	2,08	2,08	3,36	2,43	2,97
			B	C	E	F	G	G	G	G	G	F	D	A

TABLA N° 150 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	18,90	18,90	18,90	20,60	17,30	17,30	15,90	17,30	15,90	17,30	17,30	17,30
II		14,60	13,40	11,20	11,20	9,40	9,40	10,20	9,40	11,20	9,40	12,20	11,20	12,20
III		18,90	18,90	20,60	20,60	20,60	20,60	17,30	18,90	15,90	17,30	20,60	22,40	20,60
IV		22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40	24,40	22,40	17,30	17,30	20,60	20,60	15,90
V		24,40	24,40	20,60	18,90	20,60	20,60	20,60	14,60	14,60	14,60	17,30	18,90	20,60
VI		24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	18,90	20,60	20,60	20,60	20,60	18,90	24,40	22,40
\bar{x}		21,52	19,47	18,75	18,77	19,03	18,20	18,40	16,97	16,15	15,85	17,82	19,13	18,17
s		4,01	3,59	3,76	3,93	4,77	4,65	4,80	4,70	3,14	3,74	3,12	4,62	3,78
			O	O	O	O	O	O	A	B	B	O	O	O

TABLA N° 151. DIHIDROERGOCRISTINA 0,0313%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	20,60	15,90	15,90	22,40	18,90	17,30	15,90	15,90	17,30	24,40	18,90	22,40	22,40	
II	24,40	22,40	15,90	17,30	18,90	22,40	15,90	15,90	15,90	15,90	15,90	20,60	17,30	
III	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	24,40	22,40	24,40	
IV	20,60	17,30	14,60	14,60	15,90	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30	17,30	
V	20,60	22,40	20,60	22,40	18,90	14,60	14,60	15,90	14,60	14,60	14,60	17,30	20,60	
VI	22,40	22,40	15,90	18,90	17,30	15,90	17,30	15,90	17,30	15,90	20,60	20,60	18,90	
\bar{x}	21,53	19,88	16,97	19,08	18,13	17,28	16,20	16,18	16,43	17,38	18,17	20,10	20,15	
s	1,58	2,92	2,28	3,01	1,27	3,00	1,66	1,43	1,71	3,78	3,90	2,31	2,87	
	O	F	O	F	D	G	G	G	B	A	O	O		

O F O F D G G G B A O O

TABLA N° 152. DIHIDROERGOCRISTINA 0,0313%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		22,40	20,60	17,30	20,60	15,90	17,30	15,90	17,30	15,90	17,30	17,30	17,30	18,90
II		13,40	11,20	10,20	9,40	8,50	5,90	5,90	7,80	5,90	6,50	7,10	10,20	8,50
III		22,40	18,90	18,90	20,60	18,90	18,90	22,40	24,40	22,40	22,50	24,40	24,40	24,40
IV		22,40	22,40	18,90	18,90	17,30	15,90	18,90	17,30	17,30	17,30	20,60	22,40	20,60
V		24,40	24,40	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	18,90	14,60	17,30	20,60	24,40
VI		24,40	24,40	17,30	15,90	15,90	18,90	18,90	22,40	18,90	17,30	20,60	24,40	24,40
\bar{x}		21,57	20,32	16,65	17,12	15,62	15,70	16,55	18,30	16,55	15,90	17,88	19,98	20,20
s		4,12	4,96	3,26	4,21	3,67	4,93	5,65	5,86	5,65	5,26	5,96	5,44	6,19

O B A C B O O O A O O O

TABLA N° 153 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0156%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	22,40	22,40	22,40	20,60	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
II	22,40	20,60	24,40	24,40	24,40	20,60	22,40	20,60	20,60	18,90	18,90	20,60	24,40
III	22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
IV	20,60	17,30	20,60	17,30	17,30	15,90	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	20,60	17,30
V	26,60	29,00	29,00	24,40	24,40	20,60	22,40	18,90	20,60	20,60	18,90	24,40	22,40
VI	20,60	20,60	22,40	20,60	22,40	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	20,60	22,40	22,40
\bar{x}	22,50	21,75	23,23	21,62	22,22	19,87	20,80	19,37	19,65	19,37	19,63	22,13	21,88
s	2,19	3,92	3,16	2,71	2,60	2,69	3,12	3,07	3,10	3,07	2,92	1,42	2,38

O O O O A O A A A A O O

TABLA N° 154 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0156%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	29,00	22,40	26,60	24,40	24,40	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
II	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	15,90	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30	17,30
III	22,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40
IV	20,60	20,60	18,90	24,40	22,40	20,60	17,30	20,60	20,60	18,90	17,30	24,40	20,60
V	29,00	22,40	22,40	20,60	22,40	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	24,40	22,40
VI	20,60	22,40	20,60	22,40	24,40	18,90	18,90	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
\bar{x}	23,15	21,13	20,92	21,80	22,10	20,25	19,03	19,35	19,35	19,40	19,13	23,22	21,92
s	4,82	3,42	4,02	3,85	3,80	3,34	2,78	2,86	2,86	3,33	3,44	2,90	2,68

O O O O O A O O O O O O

TABLA N°155 . DIHIDROERGOCRISTINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 0,5%		C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	14,60	24,40	15,90	24,40	20,60
II	20,60	10,20	20,60	12,20	22,40	12,20
III	24,40	15,90	24,40	17,30	20,60	18,90
IV	20,60	10,20	20,60	9,40	20,60	11,20
V	24,40	14,60	24,40	17,30	24,40	13,40
VI	22,40	14,60	24,40	14,60	24,40	14,60
\bar{x}	22,47	13,35	23,13	14,45	22,80	15,15
s	1,70	2,49	1,96	3,13	1,87	3,78
ΔE		-9,12		-8,68		-7,65
1/ ΔE		-0,1097		-0,1152		-0,1307

G

G

G

ANIMAL	C°: 0,0625%		C°: 0,0313%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	14,60	20,60	15,90	22,40	20,60
II	22,40	15,90	24,40	15,90	22,40	18,90
III	18,90	17,30	20,60	18,90	22,40	20,60
IV	20,60	11,20	20,60	14,60	20,60	14,60
V	22,40	15,90	20,60	14,60	26,60	18,90
VI	24,40	14,60	22,40	15,90	20,60	17,30
\bar{x}	22,51	14,91	21,53	15,96	22,50	18,48
s	2,34	2,08	1,57	1,57	2,19	2,27
ΔE		-7,60		-5,57		-4,02
1/ ΔE		-0,1315		-0,1797		-0,2488

G

G

E

TABLA N° 156. DIHIDROERGOCRISTINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 0,5%		C°: 0,25%		C°: 0,125%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	17,30	20,60	17,30	24,40	17,30
II	8,50	5,90	17,30	7,10	12,20	5,90
III	26,60	22,40	24,40	20,60	22,40	20,60
IV	20,60	17,30	24,40	20,60	24,40	20,60
V	20,60	17,30	26,60	14,60	24,40	15,90
VI	24,40	18,90	24,40	17,30	24,40	18,90
\bar{x}	20,85	16,52	22,95	16,25	22,03	16,53
s	6,49	5,57	3,38	5,05	4,88	5,53
ΔE		-4,33		-6,70		-5,50
$1/\Delta E$		-0,2308		-0,1493		-0,1918

O

C

A

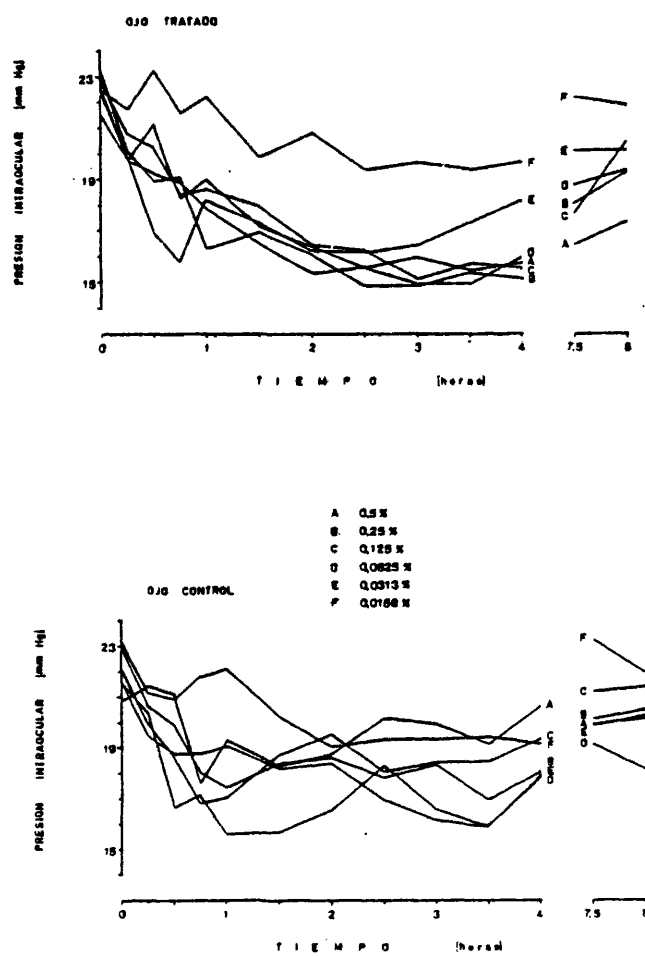
ANIMAL N°	C°: 0,0625%		C°: 0,0313%		C°: 0,0156%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	15,90	22,40	15,90	29,00	20,60
II	14,60	9,40	13,40	5,90	17,30	14,60
III	18,90	15,90	22,40	18,90	22,40	22,40
IV	22,40	17,30	22,40	15,90	20,60	17,30
V	24,40	14,60	24,40	14,60	29,00	17,30
VI	24,40	18,90	24,40	15,90	20,60	18,90
\bar{x}	21,52	15,33	21,57	14,52	23,15	18,52
s	4,01	3,25	4,12	4,45	4,82	2,75
ΔE		-6,19		-7,05		-4,63
$1/\Delta E$		-0,1616		-0,1418		-0,2158

D

D

A

DIHIDROERGOCRISTINA



DIIHIDROERGOCRISTINA

OJO TRATADO

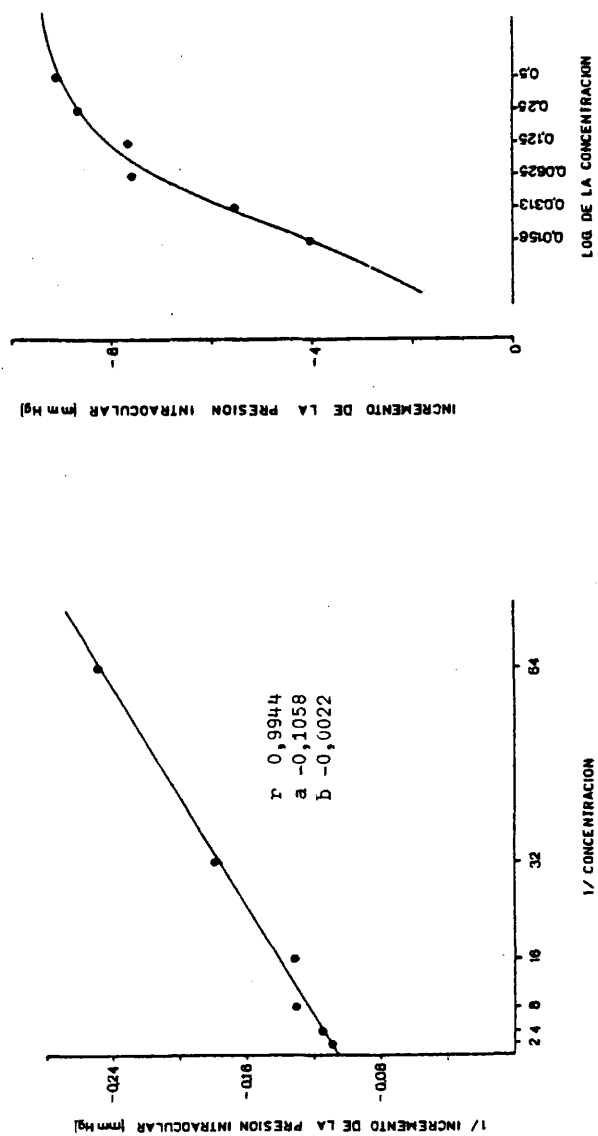


Figura nº 26. Relación dosis-efecto de la dihidroergocristina sobre la presión intraocular en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

TABLA N° 157 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
III	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,94	8,25	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,45	7,45	7,45	7,45	7,45	7,45	7,56	7,56	7,56	7,45	7,45	7,33	7,33
s	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,75	0,61	0,61	0,52	0,52	0,35	0,35

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 158 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,33	7,33	7,33	7,45	7,33	7,33	7,45	7,45	7,45	7,45	7,45	7,33	7,33
s	0,35	0,35	0,35	0,52	0,35	0,35	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,35	0,35

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 159 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
II	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
III	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
\bar{x}	7,56	7,45	7,45	7,33	7,45	7,33	7,33	7,45	7,56	7,56	7,56	7,45	7,45	
s	0,43	0,52	0,52	0,35	0,52	0,35	0,35	0,28	0,43	0,43	0,43	0,28	0,28	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 160 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	
II	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	
V	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	
\bar{x}	7,33	7,33	7,11	7,11	7,22	7,22	7,11	7,22	7,22	7,33	7,33	7,45	7,45	
s	0,35	0,35	0,35	0,35	0,37	0,37	0,35	0,37	0,37	0,35	0,35	0,52	0,52	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 161 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,19	6,19
\bar{x}	7,33	7,33	7,33	7,11	7,11	7,11	7,22	7,33	7,45	7,68	7,68	7,45	7,45
s	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,37	0,35	0,38	0,38	0,38	0,68	0,68

O O O O O O O O O O A A O O

TABLA N° 162 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88
\bar{x}	7,33	7,11	6,99	6,99	6,99	7,11	7,22	7,11	7,33	7,56	7,56	7,45	7,45
s	0,35	0,35	0,28	0,28	0,28	0,35	0,37	0,35	0,35	0,43	0,43	0,52	0,52

O A A A O O O O O O O O O

TABLA N° 163. DIHIDROERGOCRISTINA 0,0625%. OJO TRATADO
 EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

[illegible]

TABLA N° 164 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0625%, OJO CONTROL
 EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

[illegible]

TABLA N° 165 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0313%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,19	5,50	6,19	6,88	6,19	6,88	6,19	6,19	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
\bar{x}	6,99	6,76	6,88	6,99	6,99	7,22	6,99	6,88	7,22	7,22	7,22	7,22	7,11	7,11
s	0,52	0,80	0,61	0,52	0,52	0,37	0,52	0,61	0,37	0,72	0,72	0,72	0,56	0,56

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 166 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0313%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
III	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,19	6,88	6,19	6,19	6,19	6,88	6,19	5,50	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19
x	6,99	6,99	6,65	6,88	6,76	6,77	6,76	6,65	6,99	6,99	6,99	6,88	6,88
s	0,52	0,52	0,56	0,61	0,52	0,28	0,52	0,71	0,28	0,28	0,28	0,43	0,43

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 167 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0156%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
III	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
V	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	6,77	6,77	6,77	6,88	6,88	6,88	6,99	6,99	6,99	6,99	6,99	6,77	6,77	
s	0,28	0,28	0,28	0,43	0,43	0,43	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,28	0,28	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 168 . DIHIDROERGOCRISTINA 0,0156%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
III	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
IV	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
V	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	
VI	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	
\bar{x}	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	6,65	
s	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

III.- SUSTANCIAS ANTAGONISTAS DEL ION CALCIO

A.- VERAPAMIL

1.- Presión intraocular

En las Tablas n°169 a n°182 y en la figura n°27 estan recogidos los efectos del Verapamil sobre la presión intraocular, siendo los aspectos más destacables de las mismas los siguientes.

a.- En el ojo tratado, el Verapamil al 1% indujo un descenso de la presión intraocular que fue estadísticamente significativo solo entre los minutos 90 y 240 (Tabla n°169). En el ojo control observamos una respuesta cualitativamente similar, si bien el descenso tensional solo fue significativo en los minutos 45 y 210 (Tabla n°170).

b.- El Verapamil al 0,5% redujo significativamente la presión en el ojo tratado entre los minutos 30 y 240 (Tabla n°171). Una respuesta semejante se dio en el ojo control en los minutos 45 y 90 a 210 (Tabla n°172).

c.- Al 0,25%, el Verapamil indujo una hipotensión estadísticamente significativa en el ojo tratado desde los 15 a los 240 minutos, con la excepción del minuto 30 en el cual dicho descenso careció de significación estadística (Tabla n°173). En el ojo control solo pudo apreciarse una respuesta hipotensora significativa entre el minuto 60 y el 150 (Tabla n°174).

d.- El Verapamil al 0,125% redujo la presión intraocular significativamente en los minutos 60 y 120 a 210, en el ojo tratado (Tabla n° 175), y solo en el minuto 180 en el ojo control (Tabla n°176).

e.- Con la concentración 0,0625%, el efecto hipotensor en el ojo tratado se extendió entre los minutos 30 y 240 (Tabla n°177), en tanto que en ojo control solo se dió en los minutos 120 a 150 (Tabla n°178).

f.- El Verapamil al 0,0313% redujo significativamente la presión intraocular del ojo tratado exclusivamente en los minutos 45 y 180 a 210 (Tabla n°179), en tanto que en ojo control dicho efecto se extendió desde el minuto 30 al 240 (Tabla n°180).

En la Tablas n°181 y n°182 están agrupados los efectos máximos del Verapamil sobre la presión intraocular. En el ojo tratado y por orden decreciente de concentraciones, dicho efecto supuso los porcentajes siguientes respecto a los valores pretratamiento: -28,4%, -29,8%, -29,4%, -27,0%, -23,5% y -19,1%; es de destacar, asimismo, que todos estos decrementos fueron estadísticamente significativos y mostraron una buena relación dosis-efecto (Figura n°28). En el ojo control los decrementos máximos de la presión intraocular supusieron los porcentajes siguientes: -21,5%, -22,3%, -23,7%, -23,6%, -21,2% y 18,1%; también estos efectos poseen significación estadística así como una buena relación dosis-efecto (Figura n°29).

2.- Diametro pupilar

Los efectos del Verapamil sobre este parámetro están agrupados en las Tablas n°183 a n°196 y en la Figura n°30, en las cuales se aprecia que:

a.- El Verapamil al 1% produjo un incremento significativo del diámetro pupilar en el ojo tratado, desde el inicio

al final de la experiencia (Tabla n° 183); también en el ojo control hubo una respuesta similar en los minutos 30 a 150 y en el 240 (Tabla n° 184).

b.- Al 0,5%, esta sustancia indujo también una midriasis que, en el ojo tratado fué estadísticamente significativa desde el minuto 45 al 180 (Tabla n° 185) y en el ojo control durante toda la experiencia (Tabla n° 186).

c.- Al 0,25% hubo una respuesta cualitativamente similar, si bien la midriasis solo fué estadísticamente significativa en el ojo tratado durante los minutos 30 a 45 y 120 a 150 (Tablas n° 187 y n° 188).

d.- El verapamil al 0,125% provocó también una midriasis que, en el ojo tratado, mostró significación estadística desde el minuto 30 hasta el final de la experiencia (Tabla n° 189) y en el ojo control desde el minuto 30 hasta el 120 (Tabla n° 190).

e.- Los efectos inducidos por el verapamil al 0,0625% carecieron de significación estadística, tanto en el ojo tratado (Tabla n° 191) como en el control (Tabla n° 192), mientras que a la concentración 0,0313% dicha sustancia indujo una midriasis estadísticamente significativa solo en el ojo tratado entre los minutos 60 a 210 y 450 a 480 (Tablas n° 193 y n° 194).

En las Tablas n° 195 y n° 196 se recogen los efectos midriáticos máximos provocados por el Verapamil. Por orden decreciente de concentraciones, dicha sustancia indujo en el ojo tratado los siguientes efectos: 13,2%, 11,1%, 11,2%, 9,6%, 7,7%,

6,3%; estos incrementos poseen validez estadística y mostraron una buena relación dosis-efecto (Figura nº 31). En cuanto al ojo control, el Verapamil indujo los siguientes efectos: 18,0%, 9,8%, 6,6%, 8,0%, 4,8% y 3,1%; también estos incrementos fueron significativos y mostraron una buena relación dosis-efecto ($r = 0,9548$).

3.- Correlación Diámetro pupilar-Presión intraocular

Con el Verapamil se detectó una buena correlación entre los incrementos del diámetro pupilar y de la presión intraocular, en el ojo tratado (Figura nº 32), pero este hecho no ha sido visto en el ojo control, donde dichos incrementos mostraron una mala correlación ($r = 0,4064$).

B.- NIFEDIPINA

1.- Presión intraocular

Los efectos de la Nifedipina sobre la presión intraocular están agrupados en las Tablas nº 197 a nº 208 y en la Figura nº 33. Como puede apreciarse en las mismas, dicha sustancia mostró, en el ojo tratado, un efecto hipotensor que se prolongó, a niveles estadísticamente significativos, hasta el minuto 240, si bien difirió en su comienzo con las distintas concentraciones: al 1% la hipotensión fue significativa a partir del minuto 90 (Tabla nº 197), al 0,5% el efecto comenzó en el minuto 60, (Tabla nº 199), igual que con la concentración 0,25% (Tabla nº 201), en tanto que al 0,125% y 0,0625% fue significativo desde el minuto 30 (Tablas nº 203 y nº 205).

También en el ojo control pudo apreciarse un descenso de la presión intraocular, aunque en este caso los niveles de

efecto estadísticamente significativos mostraron amplias diferencias con las distintas concentraciones:

a.- Al 1% solo fué significativo entre los minutos 90 y 150 (Tabla nº 198).

b.- Al 0,5% (Tabla nº 200) lo fué desde el minuto 60 al 150.

c.- Al 0,25% (Tabla nº 202) hubo una hipotensión significativa en los minutos 60, 90 y 150 a 240.

d.- Al 0,125%, en los minutos 30 a 150, 240 y 480 (Tabla nº 204).

e.- Al 0,0625% (Tabla nº 206), entre los minutos 90 y 210.

En cuanto al efecto hipotensor máximo, está recogido en las Tablas nº 207 y nº 208.

En el ojo tratado, los decrementos tensionales máximos fueron, por orden decreciente de concentraciones, los siguientes: 29,6%, 28,1%, 24,7%, 21,9%, 15,9%. Todos estos efectos fueron estadísticamente significativos y, como puede apreciarse en la Figura nº 34, mostraron una buena relación dosis-efecto, si bien solo hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos alcanzados con las concentraciones 0,5%, 0,125%, ($p < 0,05$) y 0,5% y 0,0625% ($p < 0,01$).

En el ojo control, el efecto hipotensor máximo alcanzó, respecto a los pretratamiento, los porcentajes siguientes: 25,2%, 27,5%, 23,7%, 22,9% y 19,2%. Estos descensos también fueron estadísticamente significativos y mostraron una buena relación dosis-

efecto (Figura n° 35), si bien no existen diferencias significativas entre ellos.

2.- Diámetro pupilar

Los efectos de la Nifedipina sobre este parámetro ocular están agrupados en las Tablas n° 209 a n° 220. Como puede apreciarse en las mismas, dicha sustancia determinó un ligero incremento del diámetro pupilar en el ojo tratado, si bien el efecto solo alcanzó niveles estadísticamente significativos entre los minutos 120 y 210 con la concentración 0,25% (Tabla n° 213), entre los minutos 180 y 450 con la concentración 0,125% (Tabla n° 215) y en los minutos 60, 90 y 210 con la concentración 0,0625% (Tabla n° 217). En el ojo control la respuesta fué mas variable, pues mientras que con la Nifedipina al 1% pudimos detectar un ligero descenso del diámetro pupilar, aunque significativo en el minuto 90 (Tabla n° 210), con las restantes concentraciones dicho parámetro tendió a aumentar si bien solo encontramos modificaciones estadísticamente significativas en los tiempos siguientes: minutos 180 y 480 con la concentración 0,5% (Tabla n° 212) y minutos 120 y 210 a 480 con la concentración 0,25% (Tabla n° 214).

En cuanto al efecto máximo, en el ojo tratado (Tabla n° 219) supuso los siguientes incrementos, expresados en orden decreciente de concentraciones: 3,1%, 7,9%, 11,1%, 11,1% y 14,3%. Solo los incrementos correspondientes a las tres últimas concentraciones fueron estadísticamente significativos aunque no hubo diferencias entre ellos, excepto en los efectos correspondientes a las concentraciones 1% y 0,125%, y 1% y 0,0625%; tampoco pudi

mos detectar una buena relación dosis-efecto ($r = 0,6149$).

En el ojo control (Tabla nº 220) el efecto máximo supuso los porcentajes siguientes: 0, 9,9%, 9,9%, 1,5% y 4,8%. Estos efectos fueron estadísticamente significativos, excepto el de la primera concentración, si bien no existen diferencias significativas entre ellos ni muestran una buena relación dosis-efecto ($r = 0,4074$)

3.- Correlación Diámetro pupilar-Presión intraocular

En el ojo tratado existe una buena correlación entre los incrementos del diámetro pupilar y los de la presión intraocular ($r = 0,9149$), Figura nº 36, aunque no se aprecia este mismo hecho en el ojo control ($r = 0,2585$).

TABLA N° 169 . VERAPAMIL 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		20,60	24,40	24,40	24,40	18,90	17,30	15,90	15,90	15,90	17,30	15,90	15,90	20,60
II		29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
III		20,60	20,60	20,60	18,90	17,30	17,30	18,90	18,90	17,30	14,60	20,60	20,60	20,60
IV		20,60	20,60	22,40	20,60	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40
V		29,00	29,00	24,40	22,40	22,40	17,30	15,90	15,90	17,30	17,30	15,90	17,30	17,30
VI		24,40	29,00	24,40	22,40	24,40	20,60	24,40	20,60	18,90	18,90	20,60	24,40	22,40
\bar{x}		24,03	25,43	24,20	22,95	21,55	19,03	18,83	18,75	17,88	17,67	18,48	19,98	21,28
s		4,12	4,15	2,81	3,50	4,64	2,94	3,28	2,30	1,64	2,00	2,37	3,75	2,41

O O O O B B D E E D O O

TABLA N° 170 . VERAPAMIL 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	24,40	20,60	20,60	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60
II		20,60	20,60	15,90	18,90	17,30	18,90	14,60	24,40	15,90	20,60	20,60	17,30	15,90
III		20,60	20,60	20,60	18,90	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	17,30	24,40	22,40	24,40
IV		22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40	22,40
V		29,00	29,00	29,00	24,40	34,50	24,40	20,60	20,60	20,60	17,30	24,40	20,60	29,00
VI		24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	22,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	26,60
\bar{x}		23,57	23,27	21,85	20,67	22,38	21,88	21,17	22,22	20,75	20,43	22,80	21,28	23,15
s		3,16	3,37	4,42	2,01	6,18	2,24	3,64	2,47	2,82	2,80	1,87	2,41	4,63

O O A O O O O O A O O O

TABLA N° 171. VERAPAMIL 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40
II	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	18,90	20,60
III	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	15,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
IV	24,40	20,60	18,90	18,90	17,30	17,30	14,60	12,20	12,20	12,20	13,40	18,90	17,30
V	24,40	24,40	20,60	18,90	20,60	17,30	15,90	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60
VI	24,40	20,60	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	15,90	15,90	17,30	24,40	24,40
\bar{x}	22,58	20,98	19,23	18,38	18,40	17,85	16,48	16,55	16,32	16,32	16,75	20,12	20,77
s	3,00	2,35	1,98	1,34	1,70	1,35	2,25	2,86	2,84	2,84	2,51	2,44	3,18

O B E D F F B C C C O O

TABLA N° 172. VERAPAMIL 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA TENSION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	20,60	24,40	22,40	22,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40
II	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	14,60	14,60	14,60	24,40	17,30
III	22,40	22,40	22,40	22,40	20,60	20,60	24,40	20,60	17,30	20,60	24,40	24,40	24,40
IV	24,40	24,40	22,40	20,60	24,40	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30
V	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	20,60	22,40	20,60	20,60
VI	24,40	22,40	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	17,30	22,40	20,60	18,90	24,40	24,40
\bar{x}	23,10	22,13	21,30	20,67	21,00	20,15	20,70	19,25	19,10	19,05	20,33	22,50	21,40
s	1,57	1,42	2,65	2,17	2,60	2,87	2,51	2,24	3,19	2,55	4,04	2,08	3,50

O O B O B A E D E O O O

TABLA N° 173 . VERAPAMIL 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESTION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	22,40	18,90	18,90	17,30	14,60	14,60	14,60	15,90	18,90	22,40	17,30	20,60	22,40
II	24,40	20,60	18,90	15,90	17,30	17,30	14,60	14,60	17,30	17,30	22,40	24,40	24,40
III	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
IV	20,60	20,60	22,40	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	15,90	15,90	14,60	17,30	20,60
V	20,60	18,90	18,90	18,90	20,60	18,90	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30	20,60
VI	20,60	20,60	20,60	17,30	17,30	12,20	13,40	14,60	17,30	17,30	18,90	24,40	20,60
\bar{x}	21,53	20,03	20,05	17,88	15,50	16,37	15,40	15,82	17,43	18,02	18,07	20,77	21,53
s	1,58	0,88	1,42	1,64	2,69	3,13	2,59	2,40	2,13	2,94	3,18	3,18	1,58

A O F E F G G F B C O O

TABLA N° 174 . VERAPAMIL 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESSION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	22,40	22,40	22,40	24,40	24,40	20,60	20,60	18,90	22,40	22,40	24,40	24,40	24,40
II	18,90	18,90	15,90	18,90	15,90	17,30	15,90	20,60	14,60	20,60	15,90	17,30	20,60
III	22,40	22,40	22,40	17,30	17,30	20,60	22,40	20,60	22,40	20,60	22,40	22,40	22,40
IV	24,40	20,60	18,90	17,30	14,60	14,60	15,90	15,90	17,30	18,90	17,30	22,40	24,40
V	22,40	24,40	24,40	20,60	20,60	17,30	20,60	20,60	20,60	20,60	17,30	17,30	24,40
VI	20,60	22,40	17,30	20,60	18,90	18,90	17,30	17,30	18,90	20,60	20,60	24,40	24,40
\bar{x}	21,85	21,35	20,22	19,85	18,62	18,22	18,78	18,98	19,37	20,62	19,65	21,37	23,43
s	1,88	1,88	3,34	2,67	3,54	2,31	2,78	2,10	3,07	3,11	3,35	3,28	1,60

O O O A D B B O O O O O

TABLA N° 175 . VERAPAMIL 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	22,40	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	17,30	15,90	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40	
II	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	14,60	15,90	18,90	20,60	20,60	18,90	
III	20,60	20,60	24,40	20,60	20,60	24,40	20,60	17,30	18,90	20,60	24,40	24,40	24,40	
IV	22,40	22,40	22,40	20,60	18,90	18,90	18,90	15,90	17,30	17,30	18,90	18,90	24,40	
V	20,60	20,60	20,60	18,90	17,30	14,60	17,30	17,30	15,90	14,60	17,30	17,30	17,30	
VI	20,60	22,40	22,40	17,30	17,30	17,30	17,30	15,90	15,90	17,30	18,90	24,40	20,60	
\bar{x}	21,20	21,28	21,92	19,85	18,67	18,85	18,12	16,15	17,42	18,22	20,12	21,33	21,33	
s	0,93	2,41	2,68	2,67	1,62	3,37	1,38	1,02	1,96	2,31	2,44	2,92	2,92	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

O O O E O G G F D O O O

TABLA N° 176 . VERAPAMIL 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	20,60	22,40	22,40	22,40	22,40	
II	17,30	15,90	15,90	15,90	14,60	17,30	14,60	13,40	14,60	14,60	15,90	17,30	17,30	
III	24,40	24,40	24,40	20,60	20,60	22,40	20,60	17,30	18,90	20,60	24,40	26,60	24,40	
IV	22,40	24,40	24,40	22,40	20,60	22,40	22,40	18,90	17,30	20,60	22,40	22,40	24,40	
V	24,40	24,40	24,40	20,60	18,90	24,40	17,30	20,60	24,40	22,40	17,30	20,60	20,60	
VI	22,40	15,90	24,40	15,90	20,60	24,40	20,60	22,40	18,90	17,30	22,40	24,40	22,40	
x	22,22	21,23	22,65	19,63	19,62	22,22	19,65	19,17	19,12	19,65	20,80	22,28	21,92	
s	2,60	4,20	3,40	3,00	2,70	2,60	3,10	3,46	3,28	3,10	3,37	3,19	2,68	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

O O O O O O O O A O O O O O

TABLA N° 177 . VERAPAMIL 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90	20,60	
II	20,60	14,60	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	17,30	14,60	17,30	14,60	17,30	
III	22,40	24,40	20,60	22,40	18,90	18,90	18,90	22,40	24,40	20,60	24,40	24,40	24,40	
IV	22,40	20,60	18,90	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	22,40	20,60	
V	22,40	22,40	18,90	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30	
VI	24,40	20,60	18,90	18,90	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	17,30	22,40	20,60	
\bar{x}	22,13	20,25	19,20	18,05	17,20	16,93	16,93	17,80	18,30	17,77	18,30	20,27	20,13	
s	1,42	3,34	1,25	3,00	2,11	1,94	1,94	3,16	3,29	2,74	3,29	3,52	2,64	

O F D G G G D C E C O O

TABLA N° 178 . VERAPAMIL 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	22,40
II	20,60	17,30	17,30	17,30	14,60	14,60	17,30	14,60	14,60	17,30	15,90	17,30	20,60
III	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40
IV	24,40	22,40	24,40	22,40	22,40	22,40	20,60	17,30	20,60	24,40	24,40	20,60	24,40
V	20,60	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	20,60	15,90	17,30	18,90	20,60	20,60	20,60
VI	24,40	24,40	20,60	18,90	17,30	20,60	17,30	17,30	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60
\bar{x}	22,50	21,97	21,95	20,72	20,00	20,55	19,80	18,65	19,68	20,70	21,08	21,62	21,83
s	2,08	3,14	2,94	2,74	3,70	3,46	2,06	3,87	3,36	2,51	3,15	2,71	1,54

O O O O O B A O O O O O

TABLA N° 179 . VERAPAMIL 0,0313%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	
II	17,30	11,20	10,20	13,40	10,20	9,40	9,40	15,90	14,60	14,60	14,60	20,60	18,90	
III	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	20,60	
IV	20,60	18,90	14,60	14,60	14,60	15,90	14,60	17,30	14,60	14,60	17,30	20,60	20,60	
V	20,60	17,30	20,60	15,90	17,30	15,90	18,90	20,60	15,90	17,30	15,90	24,40	20,60	
VI	24,40	24,40	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40	24,40	
\bar{x}	20,98	18,85	17,88	17,63	17,63	17,47	17,47	19,28	17,83	18,07	18,92	22,17	21,25	
s	2,35	4,57	4,61	3,56	4,73	4,77	4,72	2,40	3,30	3,18	3,81	1,87	1,90	
	O	O	A	O	O	O	O	A	A	O	O	O		

O O A O O O O A A O O O

TABLA N° 180 . VERAPAMIL 0,0313%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	24,40	20,60	24,40	18,90	18,90	18,90	24,40	24,40
II		20,60	17,30	22,40	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	22,40	20,60	17,30	20,60	20,60
III		22,40	18,90	18,90	17,30	17,30	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	24,40	22,40
IV		24,40	22,40	20,60	24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60
V		22,40	20,60	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	22,40
VI		24,40	22,40	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60
\bar{x}		23,10	21,00	21,22	20,15	19,82	20,42	19,52	20,12	19,78	19,77	19,22	21,88	21,83
s		1,57	2,60	1,44	2,87	2,34	2,61	2,04	2,44	1,78	1,39	1,62	2,24	1,54

O A B D A E B E F F O O

TABLA N° 181 . VERAPAMIL. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	15,90	24,40	20,60	22,40	14,60
II	29,00	20,60	20,60	14,60	24,40	14,60
III	20,60	14,60	17,30	15,90	20,60	20,60
IV	20,60	17,30	14,40	12,20	20,60	14,60
V	29,00	15,90	24,40	15,90	20,60	14,60
VI	24,40	18,90	24,40	15,90	20,60	12,20
\bar{x}	24,03	17,20	22,58	15,85	21,53	15,20
s	4,12	2,20	3,00	2,74	1,58	2,81
ΔE		-6,83		-6,73		-6,33
1/ ΔE		-0,1463		-0,1485		-0,1597

F

F

G

ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	15,90	20,60	18,90	22,40	22,40
II	20,60	14,60	20,60	14,60	17,30	9,40
III	20,60	15,90	22,40	18,90	20,60	18,90
IV	22,40	15,90	22,40	14,60	20,60	14,60
V	20,60	14,60	22,40	17,30	20,60	15,90
VI	20,60	15,90	24,40	17,30	24,40	20,60
\bar{x}	21,20	15,47	22,13	16,93	20,98	16,97
s	0,93	0,67	1,42	1,94	2,35	4,70
ΔE		-5,73		-5,20		-4,02
1/ ΔE		-0,1744		-0,1923		-0,2490

G

G

A

TABLA N° 182. VERAPAMIL. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	20,60	24,40	20,60	22,40	18,90
II	20,60	14,60	20,60	14,60	18,90	14,60
III	20,60	17,30	22,40	17,30	22,40	17,30
IV	22,40	20,60	24,40	17,30	24,40	14,60
V	29,00	17,30	22,40	20,60	22,40	17,30
VI	24,40	20,60	24,40	17,30	20,60	17,30
\bar{x}	23,57	18,50	23,10	17,95	21,85	16,67
s	3,16	2,50	1,57	2,30	1,88	1,72
ΔE		-5,07		-5,15		-5,51
1/ ΔE		-0,1972		-0,1942		-0,1814

D

G

G

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	22,40	20,60	24,40	22,40	24,40	18,90
II	17,30	13,40	20,60	14,60	20,60	17,30
III	24,40	17,30	20,60	18,90	22,40	17,30
IV	22,40	17,30	24,40	17,30	24,40	20,60
V	24,40	17,30	20,60	15,90	22,40	20,60
VI	22,40	15,90	24,40	17,30	24,40	18,90
\bar{x}	22,22	16,97	22,50	17,73	23,10	18,93
s	2,60	2,34	2,08	2,71	1,57	1,48
ΔE		-5,25		-4,77		-4,17
1/ ΔE		-0,1904		-0,2098		-0,2400

F

E

G

VERAPAMIL

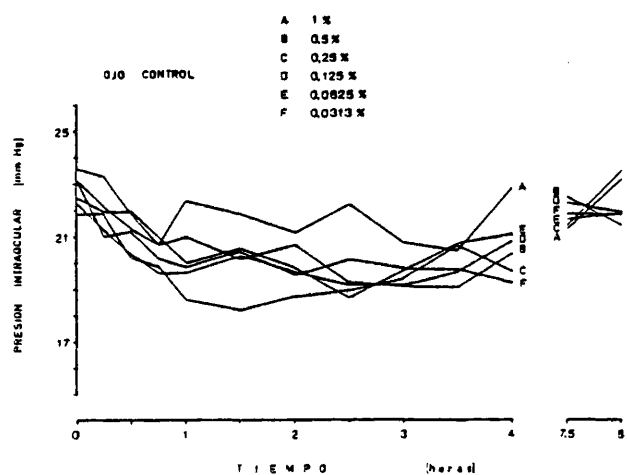
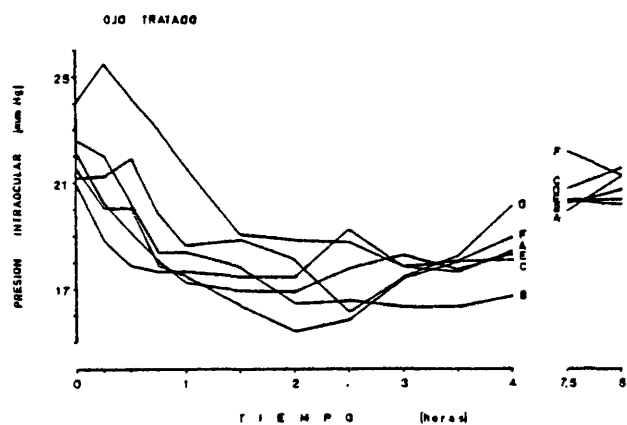


Figura nº 27. Evolución en el tiempo de los efectos del Verapamil sobre la presión intraocular

VERAPAMIL
OJO TRATADO

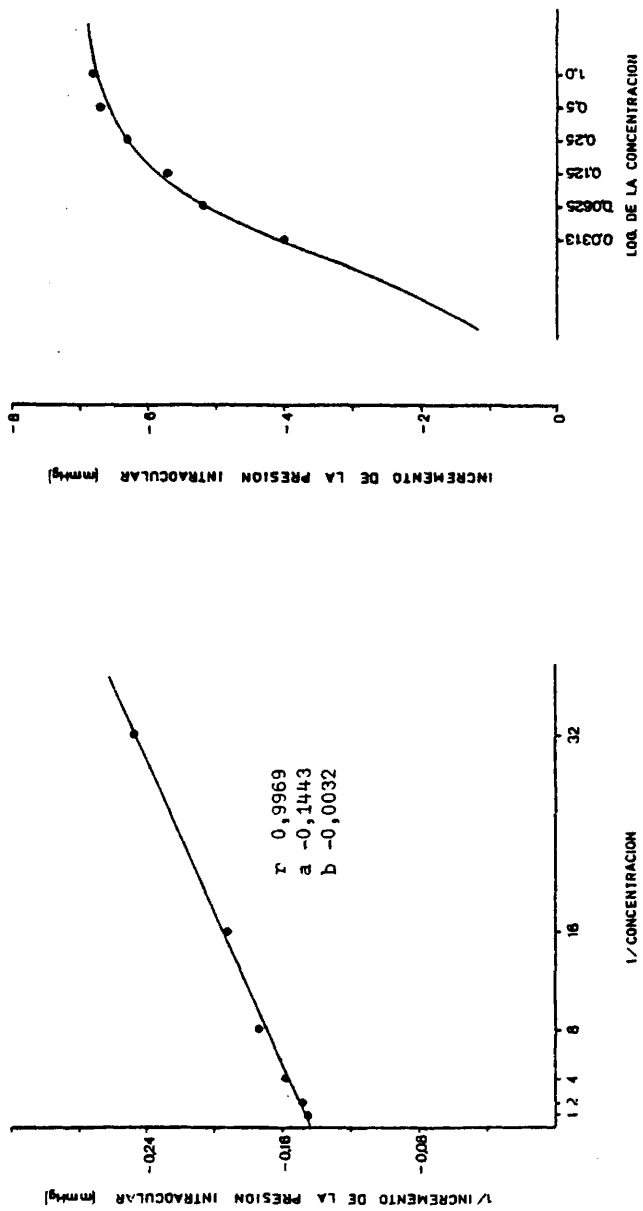


Figura n° 28. Relación dosis-efecto del Verapamil sobre la presión intraocular en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

VERAPAMIL

OJO CONTROL

- 213 -

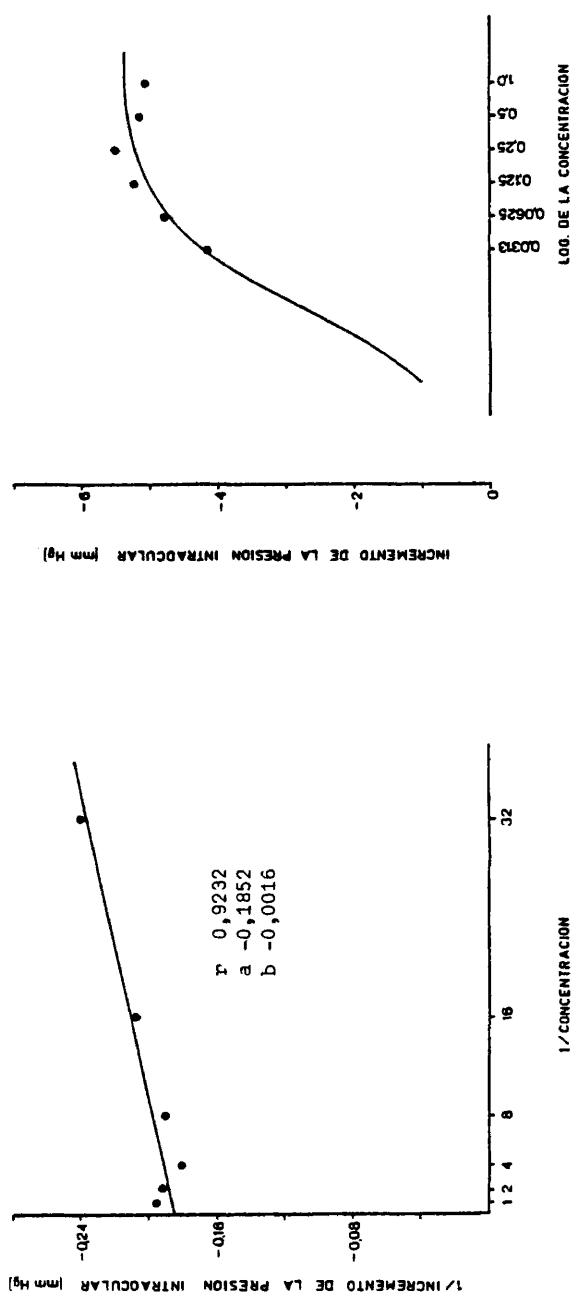


Figura nº 29. Relación dosis-efecto del Verapamil sobre la presión intraocular en el ojo control. Representación doble recíproco y semilogarítmica

TABLA N° 183 . VERAPAMIL 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,98	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
II	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
III	6,88	6,88	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	
IV	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	
VI	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	
\bar{x}	6,88	7,33	7,56	7,45	7,45	7,79	7,79	7,79	7,79	7,79	7,56	7,45	7,45	
s	0,00	0,35	0,43	0,28	0,28	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,43	0,28	0,28	
	E	F	G	G	F	F	F	F	F	F	F	G	G	

E F G G F F F F F F F G G

TABLA N°. 184. VERAPAMIL 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II		6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88
III		7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV		6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
V		6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,25	7,56	7,56
VI		6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56	6,88	6,88
\bar{x}		6,99	7,11	7,68	7,68	7,91	8,02	8,02	7,68	7,57	7,56	7,45	7,22	7,22
s		0,28	0,35	0,28	0,28	0,38	0,36	0,56	0,52	0,87	0,75	0,52	0,37	0,37

O F F G G F D O O A O O

TABLA N° 185 . VERAPAMIL 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
	Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II		7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
III		7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV		7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56
V		6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI		6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}		7,33	7,45	7,79	7,91	7,91	7,79	7,91	7,91	7,68	7,56	7,56	7,45	7,45
s		0,35	0,28	0,56	0,57	0,38	0,36	0,38	0,38	0,28	0,43	0,43	0,28	0,28
		O	O	A	C	B	C	C	A	O	O	O	O	O

O O A C B C C A O O O O

TABLA N° 186 . VERAPAMIL 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56
II	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,99	7,45	7,56	7,56	7,45	7,45	7,45	7,45	7,45	7,45	7,33	7,33	7,45
s	0,28	0,28	0,00	0,43	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,35	0,35	0,28

D G C D D D D D D A A D

TABLA N° 187 . VERAPAMIL 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
N°	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	
II	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	
III	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	7,56	8,25	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	
VI	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	7,11	7,45	7,45	7,68	7,56	7,34	7,68	7,68	7,56	7,45	7,45	7,22	7,33	
s	0,35	0,52	0,28	0,52	0,61	0,56	0,67	0,52	0,61	0,52	0,52	0,37	0,35	
	O	A	B	O	O	A	B	O	O	O	O	O	O	

O A B O O A B O O O O O O

TABLA N° 188 . VERAPAMIL 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
II	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
III	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	
VI	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	6,99	7,22	7,45	7,22	7,22	7,22	7,34	7,22	7,34	7,33	7,33	7,33	7,33	
s	0,52	0,37	0,52	0,57	0,57	0,37	0,56	0,72	0,56	0,35	0,35	0,35	0,35	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

O O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 189 . VERAPAMIL 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
III	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
IV	6,88	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
V	6,19	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,11	7,56	7,79	7,68	7,68	7,68	7,79	7,79	7,79	7,79	7,68	7,68	7,68
s	0,56	0,43	0,56	0,52	0,52	0,52	0,56	0,56	0,56	0,56	0,52	0,52	0,52
	O	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

TABLA N° 190 . VERAPAMIL 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)												
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
II	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56
III	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,11	7,33	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,34	7,56	7,56	7,22	7,34
s	0,35	0,35	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,61	0,56	0,61	0,61	0,37	0,56
	O	A	A	A	A	A	A	O	O	O	O	O	O

TABLA N° 191. VERAPAMIL 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIÁMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	
II	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	
III	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,94	8,94	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25	
IV	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	
V	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	6,88	6,88	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	7,56	7,34	7,34	7,68	7,56	7,79	7,79	8,14	7,91	7,79	7,56	7,45	7,56	
s	0,43	0,56	0,56	0,52	0,61	0,71	0,71	0,68	0,84	0,56	0,61	0,67	0,61	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 192. VERAPAMIL 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIÁMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	
II	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
III	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
V	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	
\bar{x}	7,11	7,11	7,11	7,34	7,34	7,45	7,33	7,33	7,33	7,22	7,22	7,33	7,33	
s	0,35	0,35	0,35	0,56	0,56	0,52	0,35	0,35	0,35	0,37	0,37	0,35	0,35	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 193 . VERAPAMIL 0,0313%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)													
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
II	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
IV	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	
\bar{x}	7,33	7,56	7,68	7,68	7,79	7,79	7,79	7,79	7,79	7,79	7,56	7,68	7,68	
s	0,35	0,43	0,52	0,52	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,43	0,28	0,28	
	O	O	O	O	B	B	B	B	B	B	O	A	A	

O O O B B B B B B O A A

TABLA N° 194 . VERAPAMIL 0,0313%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)												
Nº	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,33	7,45	7,45	7,33	7,45	7,45	7,45	7,33	7,33	7,45	7,56	7,45	7,45
s	0,35	0,28	0,52	0,35	0,29	0,28	0,28	0,35	0,35	0,29	0,43	0,28	0,28

O O O O O O O O O O O O O

TABLA N° 195 . VERAPAMIL. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	7,56	8,25	6,88	7,56
II	6,88	6,88	7,56	8,25	6,88	8,25
III	6,88	8,25	7,56	8,25	7,56	8,25
IV	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	8,25
V	6,88	8,25	6,88	8,25	6,88	7,56
VI	6,88	8,25	6,88	7,56	6,88	7,56
\bar{x}	6,88	7,79	7,33	8,14	7,11	7,91
s	0,00	0,56	0,35	0,28	0,35	0,38
ΔE		0,91		0,80		0,80
1/ ΔE		1,0969		1,2473		1,2527

F

F

F

ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56
II	7,56	8,25	7,56	8,25	7,56	8,25
III	7,56	8,25	8,25	8,94	7,56	7,56
IV	6,88	8,25	7,56	8,25	7,56	8,25
V	6,19	7,56	7,56	8,25	6,88	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56
\bar{x}	7,11	7,79	7,56	8,14	7,33	7,79
s	0,56	0,56	0,34	0,63	0,35	0,36
ΔE		0,69		0,58		0,46
1/ ΔE		1,4563		1,7392		2,1896

A

A

B

TABLA N° 196. VERAPAMIL. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88
II	6,88	8,25	6,88	8,25	6,88	7,56
III	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	8,25
IV	6,88	8,25	6,88	7,56	7,56	7,56
V	6,88	8,94	6,88	7,56	6,88	7,56
VI	6,88	8,25	6,88	7,56	6,19	6,88
\bar{x}	6,99	8,25	6,99	7,68	6,99	7,45
s	0,28	0,44	0,28	0,28	0,52	0,52
ΔE		1,26		0,69		0,46
$1/\Delta E$		0,7937		0,4599		2,1818

G

F

A

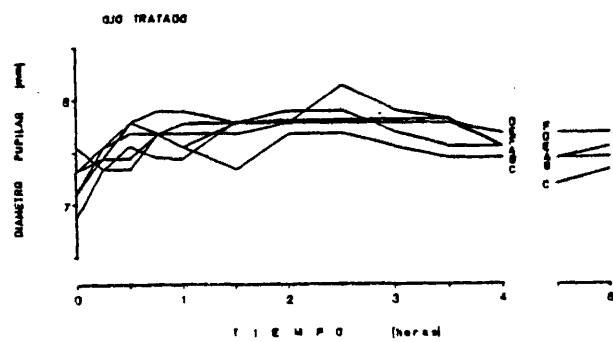
ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%		C°: 0,0313%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56
II	7,56	8,25	6,88	7,56	6,88	7,56
III	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	8,25
IV	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,11	7,68	7,11	7,45	7,33	7,56
s	0,35	0,52	0,35	0,52	0,35	0,43
ΔE		0,57		0,34		0,23
$1/\Delta E$		1,7647		2,9557		4,3165

B

A

A

VERAPAMIL



- A 1 %
- B 0.5 %
- C 0.25 %
- D 0.125 %
- E 0.0625 %
- F 0.0313 %

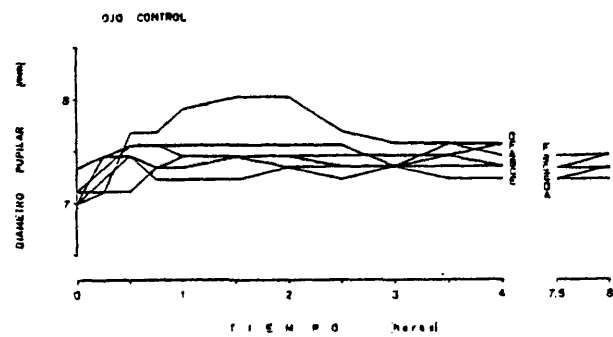


Figura n°30. Evolución en el tiempo de los efectos del Verapamil sobre el diametro pupilar

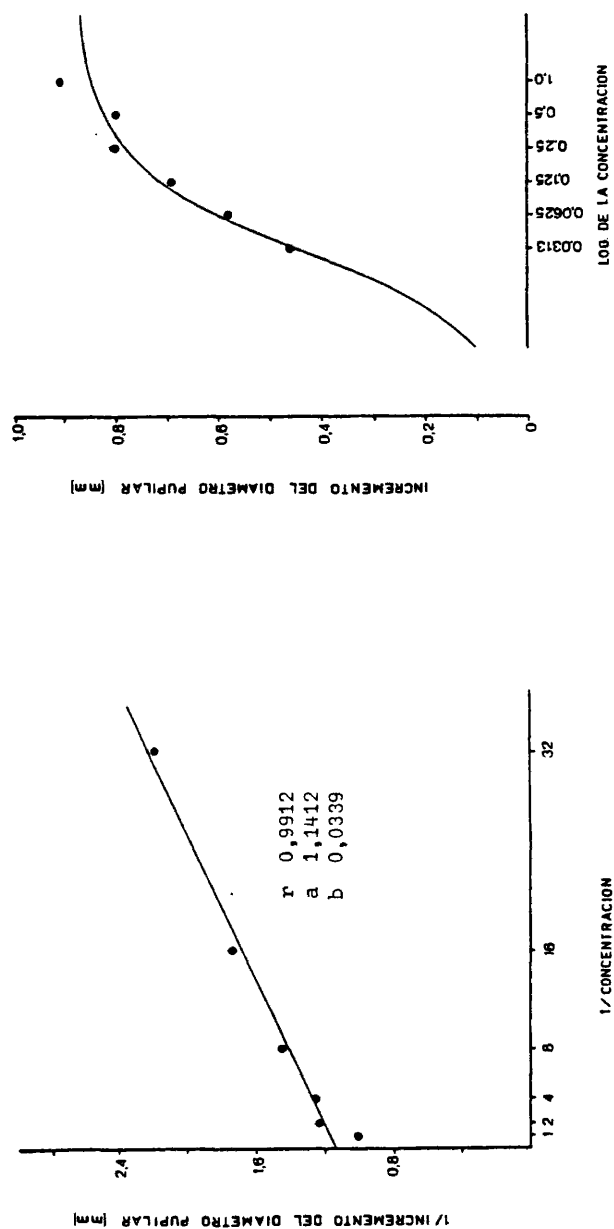


Figura n° 31. Relación dosis-efecto del Verapamil sobre el diametro pupilar en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

VERAPAMIL

CORRELACION Δ DIAMETRO/ Δ PRESION

OJO TRATADO

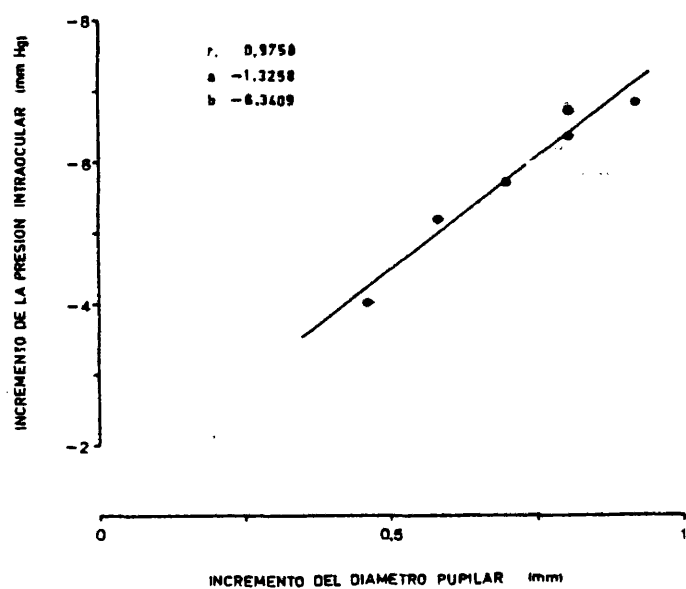


Figura nº 32. Correlación entre las modificaciones del diametro pupilar y la presión intraocular en el ojo tratado. Puntos tomados a partir de los incrementos máximos de los efectos, en valores absolutos

TABLA N° 197. NIFEDIPINA 1%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	20,60	22,40	20,60	20,60	18,90	18,90	20,60	18,90	20,60	24,40
II	24,40	20,60	22,40	17,30	14,60	14,60	14,60	14,60	14,60	24,40	20,60
III	22,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	18,90	17,30	24,40	24,40	24,40
IV	17,30	12,20	11,20	11,20	11,20	12,20	12,20	12,20	14,60	17,30	17,30
V	24,40	20,60	20,60	18,90	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	24,40
VI	24,40	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	24,40	24,40
\bar{x}	22,88	19,83	20,27	18,28	17,57	16,82	17,08	16,55	17,85	21,95	22,58
s	2,85	4,04	4,66	4,37	4,59	3,01	2,13	2,86	3,63	2,94	3,00

O O A B F E F C O O

TABLA N° 198 . NIFEDIPINA 1%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
II	20,60	13,40	11,20	10,20	10,20	9,40	10,20	10,20	10,20	14,60	14,60
III	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV	24,40	20,60	15,90	17,30	17,30	15,90	18,90	14,60	20,60	22,40	22,40
V	24,40	24,40	24,40	18,90	20,60	20,60	18,90	20,60	20,60	24,40	24,40
VI	22,40	20,60	20,60	18,90	18,90	17,30	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
\bar{x}	23,43	21,30	20,15	19,02	19,30	18,03	19,57	19,13	20,13	22,43	22,43
s	1,60	4,30	5,52	5,27	5,30	5,16	5,22	5,65	5,21	3,92	3,92

O O A A B O O O O O

TABLA N° 199 . NIFEDIPINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)											
Nº	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	24,40	29,00	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60	26,60	22,40	
II	24,40	24,40	20,60	20,60	14,60	14,60	14,60	17,30	15,90	22,40	18,90	
III	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	18,90	15,90	15,90	20,60	20,60	20,60	
IV	20,60	17,30	17,30	15,90	15,90	15,90	17,30	15,90	15,90	20,60	18,90	
V	20,60	18,90	14,60	14,60	14,60	18,90	15,90	14,60	14,60	20,60	22,40	
VI	22,40	22,40	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	18,90	20,60	20,60	20,60	
\bar{x}	22,17	21,55	17,95	17,17	16,43	17,15	16,38	17,20	18,03	21,90	20,63	
s	1,86	4,64	2,30	2,00	1,71	1,69	1,11	2,22	2,85	2,41	1,57	

O E G G G G F D O O

TABLA N° 200 . NIFEDIPINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)											
Nº	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480	
I	24,40	24,40	22,40	20,60	22,40	22,40	22,40	26,60	24,40	26,60	26,60	
II	20,60	14,60	10,20	9,20	8,50	8,50	7,10	8,50	8,50	17,30	17,20	
III	24,40	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40	
IV	24,40	20,60	22,40	18,90	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	24,40	
V	24,40	24,40	17,30	18,90	20,60	22,40	29,00	24,40	29,00	26,60	24,40	
VI	24,40	22,40	18,90	18,90	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	24,40	24,40	
\bar{x}	23,77	21,17	18,63	17,85	19,18	19,18	20,68	20,85	21,22	23,62	24,40	
s	1,55	3,64	4,59	4,32	5,31	5,31	7,36	6,50	6,87	3,48	5,17	

O C E A A O O O O O

TABLA N° 201 . NIFEDIPINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)											
	Nº	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		22,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
II		24,40	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	20,60	20,60	22,40	22,40	22,40
III		24,40	24,40	24,40	24,40	20,60	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40	24,40
IV		20,60	15,90	14,60	14,60	13,40	17,30	13,40	14,60	13,40	18,90	15,90
V		22,40	20,60	20,60	14,60	14,60	13,40	13,40	13,40	13,40	20,60	20,60
VI		20,60	15,90	17,30	14,60	14,60	14,60	15,90	17,30	17,30	24,40	22,40
\bar{x}		22,47	20,30	19,40	17,95	17,12	18,20	18,05	18,48	18,58	22,52	21,68
s		1,70	3,81	3,33	4,08	3,28	4,04	4,50	4,15	4,64	2,34	3,18
		O	A	B	F	B	B	A	A	O	O	

TABLA N° 202 . NIFEPIDINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)											
	N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	22,40	24,40	24,40	24,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40	22,40
II		20,60	12,20	8,50	7,10	7,10	8,50	10,20	10,20	10,20	14,60	14,60
III		24,40	24,40	22,40	22,40	24,40	22,40	24,40	22,40	24,40	24,40	24,40
IV		24,40	22,40	17,30	17,30	17,30	18,90	20,60	20,60	18,90	24,40	24,40
V		24,40	22,40	20,60	18,90	20,60	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	22,40
VI		24,40	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	24,40
\bar{x}		23,77	21,37	18,97	18,45	19,07	18,62	19,52	19,18	19,52	22,10	22,10
s		1,55	4,60	5,64	6,10	6,45	5,20	4,93	4,59	4,93	3,80	3,80
		O	A	A	O	B	A	B	A	O	O	

TABLA N° 203 . NIFEDIPINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)											
	N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40	22,40
II		24,40	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40	18,90
III		20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	18,90	18,90	18,90	20,60	22,40	22,40
IV		20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30
V		20,60	15,90	15,90	18,90	15,90	20,60	20,60	20,60	15,90	15,90	15,90
VI		24,40	18,90	17,30	17,30	17,30	18,90	22,40	22,40	20,60	18,90	24,40
\bar{x}		21,87	17,88	17,07	17,57	17,07	18,93	18,97	19,52	18,17	19,88	20,22
s		1,96	1,64	0,57	0,65	0,57	1,48	2,14	2,04	1,96	2,92	3,34

F G G G D B A E O O

TABLA N° 204 . NIFEDIPINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)											
	N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I		24,40	20,60	24,40	20,60	24,40	20,60	20,60	20,60	20,60	24,40	20,60
II		20,60	15,90	17,30	14,60	14,60	14,60	15,90	15,90	17,30	14,60	14,60
III		24,40	20,60	20,60	22,40	22,40	20,60	24,40	24,40	22,40	24,40	22,40
IV		24,40	22,40	20,60	20,60	20,60	20,60	22,40	20,60	20,60	20,60	22,40
V		22,40	22,40	14,60	14,60	20,60	18,90	20,60	20,60	14,60	17,30	17,30
VI		24,40	20,60	17,30	20,60	17,30	20,60	24,40	24,40	20,60	24,40	17,30
\bar{x}		23,43	20,42	19,13	18,90	19,88	19,32	21,38	21,08	19,35	20,95	19,10
s		1,60	2,38	3,44	3,40	3,53	2,41	3,18	3,15	2,86	4,23	3,19

B D D A E O O D O D

TABLA N° 205 . NIFEDIPINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	22,40	17,30	17,30	20,60	22,40	22,40
II	20,60	20,60	17,30	20,60	17,30	17,30	20,60	17,30	17,30	17,30	20,60
III	20,60	20,60	17,30	17,30	20,60	18,90	22,40	18,90	22,40	22,40	22,40
IV	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
V	22,40	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
VI	20,60	20,60	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90	18,90
\bar{x}	20,90	19,50	17,57	18,12	18,12	18,68	18,97	17,83	18,97	19,27	19,82
s	0,74	1,70	0,65	1,38	1,38	1,98	2,14	0,83	2,14	2,51	2,34
	A	G	F	F	B	A	G	A	O	O	

TABLA N° 206 . NIFEPIDINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	22,40	20,60	22,40
II	18,90	14,60	14,60	17,30	17,30	15,90	17,30	15,90	14,60	14,60	17,30
III	22,40	22,40	22,40	20,60	22,40	22,40	22,40	20,60	22,40	22,40	22,40
IV	22,40	22,40	20,60	20,60	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	20,60	20,60
V	24,40	22,40	18,90	18,90	18,90	17,30	20,60	17,30	20,60	26,60	20,60
VI	20,60	22,40	22,40	17,30	17,30	20,60	18,90	20,60	20,60	22,40	20,60
\bar{x}	21,55	20,25	19,37	18,67	18,42	18,47	18,97	18,72	19,65	21,20	20,65
s	1,92	3,44	3,07	1,62	2,05	2,48	2,14	2,13	3,10	3,91	1,86
	O	O	D	D	B	B	B	O	O	O	

TABLA N° 207 . NIFEDIPINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	18,90	24,40	17,30	22,40	20,60
II	24,40	14,60	24,40	14,60	24,40	18,90
III	22,40	17,30	20,60	15,90	24,40	20,60
IV	17,30	11,20	20,60	15,90	20,60	13,40
V	24,40	17,30	20,60	14,60	22,40	13,40
VI	24,40	17,30	22,40	17,30	20,60	14,60
\bar{x}	22,88	16,10	22,17	15,93	22,47	16,92
s	2,85	2,77	1,86	1,21	1,70	3,50
ΔE		-6,78		-6,23		-5,55
$1/\Delta E$		-0,1478		-0,1604		-0,1802

F

G

E

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	20,60	17,30	20,60	17,30
II	24,40	17,30	20,60	17,30
III	20,60	17,30	20,60	17,30
IV	20,60	17,30	20,60	17,30
V	20,60	15,90	22,40	17,30
VI	24,40	17,30	20,60	18,90
\bar{x}	21,87	17,07	20,90	17,57
s	1,96	0,57	0,73	0,65
ΔE		-4,80		-3,33
$1/\Delta E$		-0,2083		-0,3000

G

G

TABLA N° 208. NIFEDIPINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	24,40	24,40	20,60	24,40	22,40
II	20,60	9,40	20,60	7,10	20,60	7,10
III	24,40	20,60	24,40	20,60	24,40	22,40
IV	24,40	14,60	24,40	18,90	24,40	17,30
V	24,40	18,90	24,40	17,30	24,40	18,90
VI	22,40	17,30	24,40	18,90	24,40	20,60
\bar{x}	23,43	17,53	23,77	17,23	23,77	18,12
s	1,60	5,16	1,55	5,12	1,55	5,75
ΔE		-5,90		-6,54		-5,65
$1/\Delta E$		-0,1696		-0,1530		-0,1769

C

D

B

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	24,40	20,60	20,60	17,30
II	20,60	14,60	18,90	14,60
III	24,40	20,60	22,40	20,60
IV	24,40	20,60	22,40	17,30
V	22,40	14,60	24,40	17,30
VI	24,40	17,30	20,60	17,30
\bar{x}	23,43	18,05	21,55	17,40
s	1,60	2,96	1,92	1,90
ΔE		-5,38		-4,15
$1/\Delta E$		-0,1859		-0,2410

F

F

NIFEDIPINA

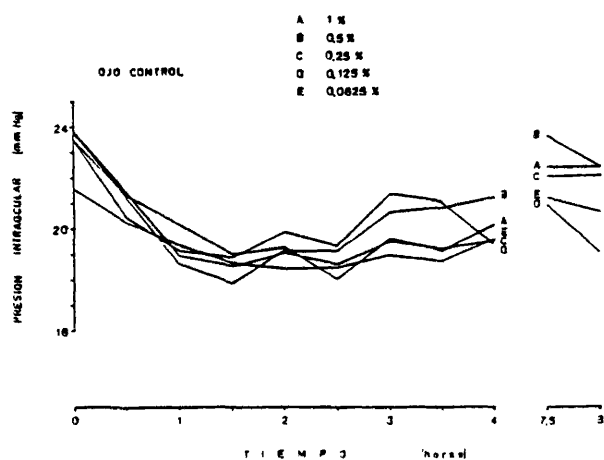
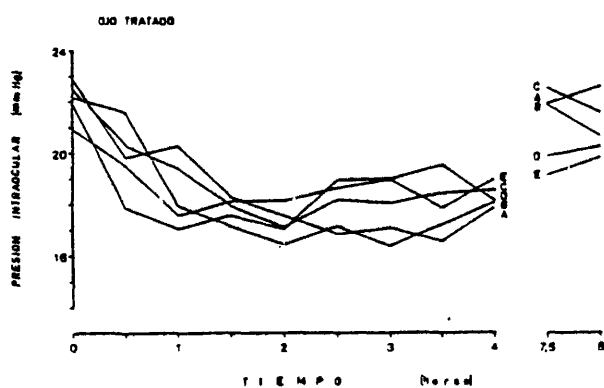


Figura nº 33. Evolución en el tiempo de los efectos de la Nifedipina sobre la presión intraocular

NIFEDIPINA
OJO TRATADO

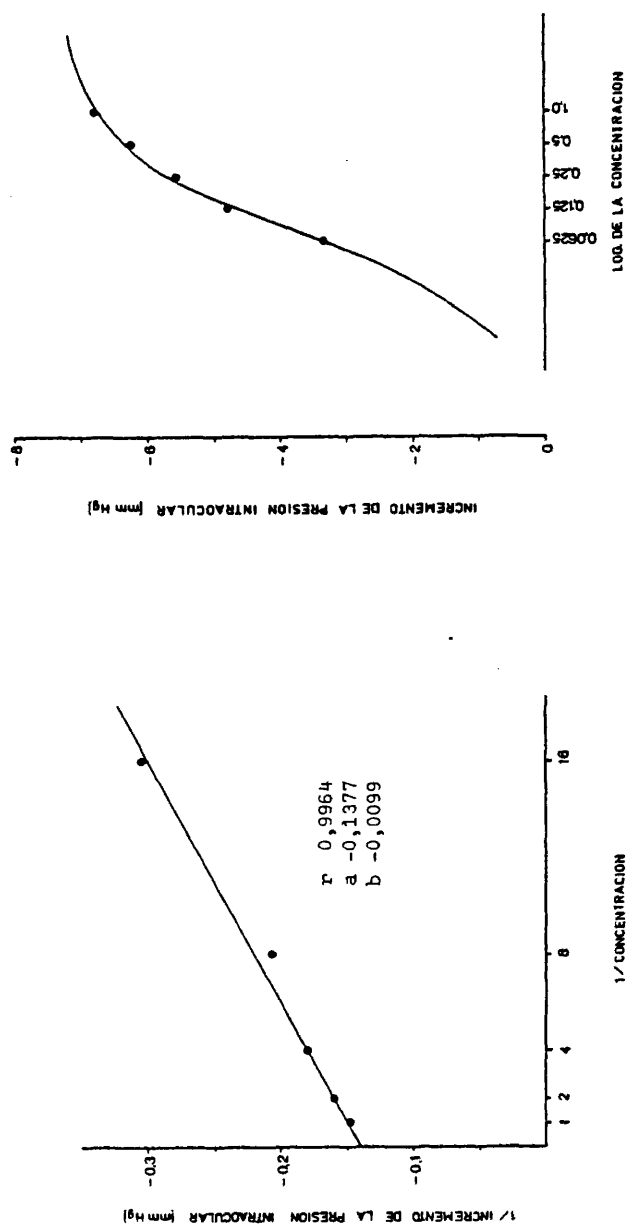
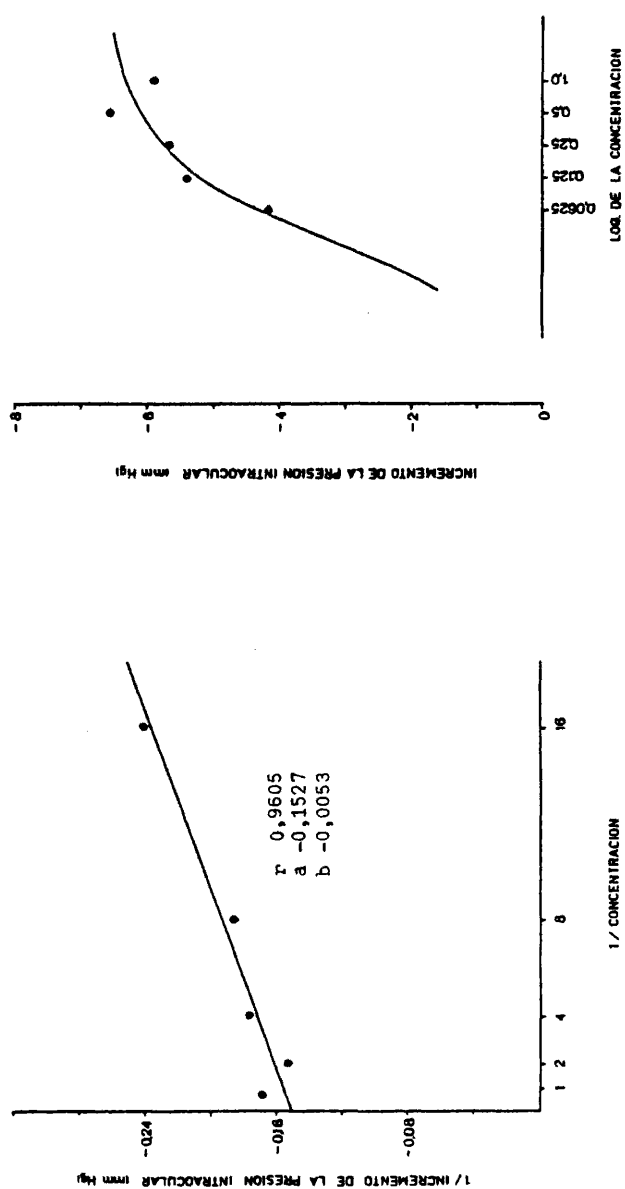


Figura n° 34. Relación dosis-efecto de la Nifedipina sobre la presión intraocular en el ojo tratado. Representación doble recíproco y semilogarítmica

NIFEDIPINA
OJO CONTROL



- 234 -

Figura n° 35. Relación dosis-efecto de la Nifedipina sobre la presión intraocular en el ojo control. Representación doble recíproco y semilogarítmica

TABLA N° 209 . NIFEDIPINA 1%. OJO TRATADO
EFFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25	7,56	6,88	7,56
II	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,45	7,56	7,56	7,56	7,68	7,68	7,56	7,68	7,56	7,34	7,45
s	0,28	0,43	0,53	0,43	0,52	0,52	0,43	0,52	0,43	0,56	0,52

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 210 . NIFEDIPINA 1%. OJO CONTROL
EFFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88
II	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
IV	7,56	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88
\bar{x}	7,45	7,45	7,22	7,11	7,34	7,45	7,45	7,45	7,56	7,34	7,34
s	0,28	0,52	0,52	0,35	0,56	0,67	0,52	0,52	0,43	0,56	0,56

0 0 A 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 211 . NIFEDIPINA 0,5%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
III	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
IV	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25
V	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,22	7,56	7,68	7,56	7,68	7,79	7,68	7,56	7,56	7,56	7,68
s	0,57	0,43	0,52	0,61	0,52	0,56	0,52	0,43	0,43	0,43	0,52

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

TABLA N° 212 . NIFEDIPINA 0,5%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56
II	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56
III	6,88	6,88	8,25	7,56	6,88	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56
IV	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56
V	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	6,88	6,88	6,19	7,56	7,56
\bar{x}	6,99	6,99	7,34	7,22	6,99	6,99	7,45	7,22	7,33	7,22	7,45
s	0,28	0,28	0,56	0,37	0,52	0,52	0,28	0,57	0,71	0,37	0,28

0 0 0 0 0 0 D 0 0 0 0 D

TABLA N° 213 . NIFEDIPINA 0,25%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	8,25	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	8,25	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
IV	7,56	8,25	7,56	7,56	8,94	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25
V	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,33	7,79	7,68	7,56	8,02	7,68	8,79	7,68	7,56	7,68	7,68
s	0,35	0,56	0,52	0,43	0,56	0,28	0,36	0,28	0,43	0,52	0,52

O O O B A B A O O O

TABLA N° 214 . NIFEDIPINA 0,25%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	8,25	7,56	8,25	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
IV	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25
V	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
VI	6,19	5,50	6,88	6,19	6,88	6,88	6,19	7,56	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,99	7,10	7,22	7,32	7,45	7,11	7,45	7,56	7,68	7,56	7,56
s	0,52	0,83	0,37	0,56	0,28	0,35	0,68	0,00	0,52	0,43	0,43

O O O A O O C B A A

TABLA N° 215 . NIFEDIPINA 0,125%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)										
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
II	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56
III	7,56	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	7,56
IV	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56
V	6,88	6,88	6,88	7,56	8,25	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,33	7,45	7,45	7,56	7,79	7,56	7,91	8,02	7,91	7,91	7,56
s	0,35	0,52	0,52	0,43	0,56	0,43	0,38	0,36	0,57	0,57	0,43

O O O O O C E A A O

TABLA N° 216 . NIFEDIPINA 0,125%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)										
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88
II	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56	6,88
III	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88
IV	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56
V	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	6,88	6,19	6,88	6,88
VI	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88
\bar{x}	7,11	7,22	7,33	7,11	7,11	7,22	7,11	7,33	7,22	7,11	6,99
s	0,56	0,57	0,56	0,56	0,56	0,37	0,35	0,35	0,57	0,35	0,28

O O O O O O O O O O O

TABLA N° 217 . NIFEDIPINA 0,0625%. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56
II	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56
III	8,25	8,25	8,25	8,94	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
IV	7,56	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
V	6,88	7,56	8,25	8,25	7,56	7,56	7,56	8,25	7,56	8,25	8,25
VI	6,19	6,88	7,56	7,56	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	7,22	7,56	7,91	8,02	7,56	7,45	7,68	7,91	7,68	7,68	7,68
s	0,72	0,43	0,38	0,56	0,43	0,68	0,52	0,57	0,52	0,52	0,52

O A A O O O A O O O

TABLA N° 218 . NIFEDIPINA 0,0625%. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)										
N°	0	30	60	90	120	150	180	210	240	450	480
I	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
II	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56	7,56
III	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	8,25
IV	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56
V	6,19	7,56	7,56	7,56	7,56	6,88	7,56	6,88	7,56	7,56	6,88
VI	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,99	7,22	7,22	7,11	7,11	7,22	7,22	7,33	7,33	7,33	7,45
s	0,67	0,57	0,57	0,56	0,56	0,37	0,57	0,35	0,35	0,35	0,52

O O O O O O O O O O O

TABLA N° 219 . NIFEDIPINA. OJO TRATADO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	8,25
II	7,56	7,56	6,88	8,25	6,88	8,25
III	7,56	8,25	8,25	8,25	7,56	8,25
IV	7,56	7,56	6,88	8,25	7,56	8,94
V	7,56	6,88	6,88	7,56	7,56	7,56
VI	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56
\bar{x}	7,45	7,68	7,22	7,79	7,33	8,14
s	0,28	0,52	0,57	0,26	0,35	0,52
ΔE		0,23		0,57		0,80
1/ ΔE		4,4118		1,7493		1,2473

O

O

E

ANIMAL	C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	8,25	7,56	8,25
II	7,56	8,25	6,88	8,25
III	7,56	8,25	8,25	8,94
IV	7,56	8,25	7,56	8,25
V	6,88	8,25	6,88	8,25
VI	6,88	7,56	6,19	7,56
\bar{x}	7,33	8,14	7,22	8,25
s	0,35	0,28	0,72	0,44
ΔE		0,80		1,03
1/ ΔE		1,2473		0,9709

F

D

TABLA N° 220 . NIFEDIPINA. OJO CONTROL
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	C°: 1%		C°: 0,5%		C°: 0,25%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	7,56	6,88	7,56	6,88	6,88	7,56
II	7,56	8,25	6,88	7,56	7,56	8,25
III	7,56	8,25	6,88	8,25	7,56	6,88
IV	7,56	6,88	6,88	8,25	6,88	8,25
V	7,56	6,88	6,88	7,56	6,88	7,56
VI	6,88	7,56	6,88	7,56	6,19	7,56
\bar{x}	7,45	7,45	6,99	7,68	6,99	7,68
s	0,28	0,67	0,28	0,52	0,51	0,52
ΔE		0,00		0,69		0,69
$1/\Delta E$		0,00		1,4563		1,4563

O

D

B

ANIMAL N°	C°: 0,125%		C°: 0,0625%	
	CONTROL	EF. MAX.	CONTROL	EF. MAX.
I	6,88	7,56	6,88	7,56
II	7,56	6,88	7,56	6,88
III	7,56	6,88	7,56	8,25
IV	7,56	6,88	7,56	6,88
V	6,88	7,56	6,19	7,56
VI	6,19	7,56	6,19	6,88
\bar{x}	7,11	7,22	6,99	7,33
s	0,56	0,37	0,67	0,56
ΔE		0,11		0,35
$1/\Delta E$		9,0909		2,8986

A

A

NIFEDIPINA

CORRELACION Δ DIAMETRO/ Δ PRESION
OJO TRATADO

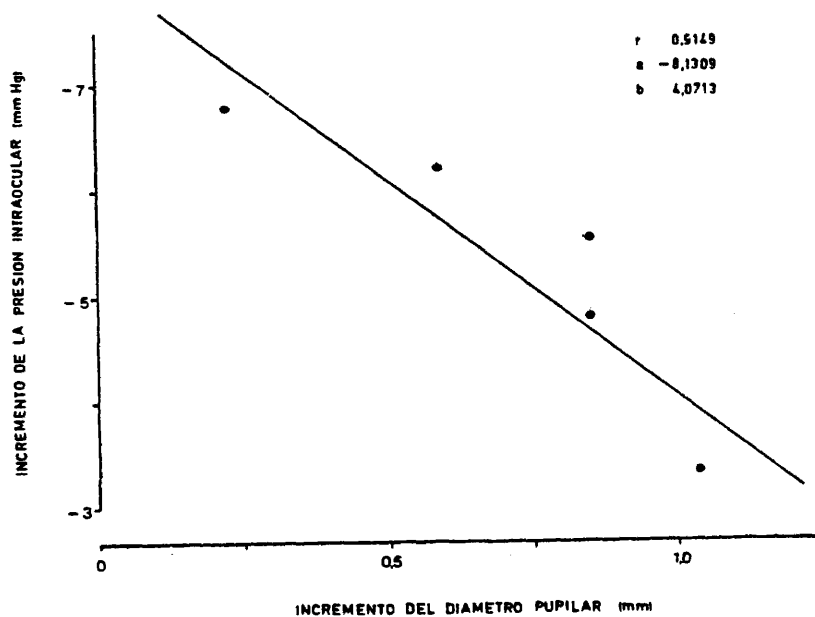


Figura n° 36. Correlación entre las modificaciones del diametro pupilar y la presión intraocular en el ojo tratado. Puntos tomados a partir de los incrementos máximos de los efectos, en valores absolutos

243

DISCUSION

Como consecuencia de su planteamiento, los resultados alcanzados en este trabajo, poseen un significado dispar:

1º- Los obtenidos con aquellos compuestos que no habían sido estudiados a nivel de la pupila y de la dinámica del humor acuoso, muestran un valor en sí mismos. Así ocurre, concretamente, con los antagonistas del Calcio, es decir, el Verapamil y la Nifedipina.

2º- Los producidos por los otros fármacos utilizados no constituyen, en nuestro estudio, un fin sino que son utilizados para analizar aspectos no dilucidados en este apartado de la farmacología ocular. Lógicamente, las adquisiciones alcanzadas con el Verapamil y la Nifedipina poseen, igualmente, este valor.

3º- El estudio de todos los fármacos en los mismos ani-

males nos permite interrelacionar, comparándolos, los resultados obtenidos con ellos; esto coloca a nuestro trabajo en una situación próxima a la ideal para llevar a cabo tal análisis. Con estas premisas, vamos a discutir nuestros resultados, sintetizándolos en los siguientes capítulos:

- I.- Estudio farmacológico del Sistema colinérgico
- II.- Estudio farmacológico del Sistema adrenérgico
- III.- Estudio de los antagonistas o bloqueadores del ión Calcio
- IV.- Visión global de la farmacología de la pupila y de la dinámica del humor acuoso.
- V.- Estudio de la regulación de la presión intraocular

I.- ESTUDIO FARMACOLOGICO DEL SISTEMA COLINERGICO

Hasta hace poco tiempo, en oftalmología el valor práctico -terapéutico- del Sistema colinérgico superaba al del Sistema adrenérgico, en cuanto al tratamiento del glaucoma se realizaba utilizando colinomiméticos directos (Pilocarpina) o indirectos (Ecotiofato). El empleo del Timolol en estetipo de patología ocular, ha polarizado recientemente, la atención hacia el Sistema adrenérgico, sin que ello suponga que dicha conducta terapéutica haya solucionado tal cuestión ya que este compuesto, así como los restantes fármacos beta bloqueantes adrenérgicos, muestran una serie de inconvenientes, de índole farmacopatológico.

Desde el punto de vista conceptual, la importancia del Sistema colinérgico permanece, no obstante, invariable, por cuanto participa de forma decisiva en la regulación fisiológica de distintos aspectos de la actividad ocular. De ahí, pues, que el estudio farmacológico de este sistema continúe mostrando gran interés y vigencia.

Los compuestos que hemos utilizado en este apartado, Pilocarpina y Atropina, producen unos efectos bien conocidos, como son miosis y descenso de la presión intraocular, en el caso de la Pilocarpina, y midiasis sin cambio de presión, en relación con la Atropina. Los resultados obtenidos por nosotros con estas sustancias coinciden, en términos generales, con los señalados (Tablas nº 5 a 32). Mucho mayor interés posee el análisis de algunos aspectos problemáticos que giran alrededor de estos fármacos en su actuación sobre la pupila, la dinámica del humor acuoso

y sus interrelaciones.

A.- ABSORCION DE LA PILOCARPINA

Estudios clínicos y en animales señalan la escasa absorción de esta sustancia cuando se aplica tópicamente; esto ha llevado, en Clínica oftalmológica, a la utilización de distintos procedimientos (soluciones oleosas, lentes de contacto, etc.) para incrementar su penetración (WALTMAN y KAUFMAN, 1970; SMITH y cols. 1978; KROHN y BREITFELLER, 1979). Efectivamente, en la absorción conjuntivo-corneal de la Pilocarpina, así como de cualquier fármaco, influyen una serie de factores o de circunstancias que limitan su entrada en la cámara anterior del ojo, como son la dilución en las lágrimas, la unión a las proteínas de humor acuoso, la fijación al epitelio pigmentado, la epimerización originando Isopilocarpina, etc., que reducen la concentración de dicha sustancia en los puntos donde va a producir sus efectos farmacológicos y terapéuticos (HARRIS, 1968). Quizás el aspecto más importante de los señalados, sea la gran capacidad que posee la Pilocarpina para ionizarse -hasta un 50%- a un pH fisiológico. A estas circunstancias se debe la opinión generalizada de que la Pilocarpina, cuando se administra tópicamente, no muestra una relación entre las dosis utilizadas y los efectos (ASSEFF y cols. 1973).

Nuestros resultados no apoyan esta opinión, sino que se señalan, unívocamente, que la Pilocarpina produce efectos hipotensores y mióticos íntimamente relacionados con las dosis; tanto a nivel de un parámetro como del otro, hemos obtenido unos índices de

correlación muy altos ($r = 0,9933$; $r = 0,9911$) (Tablas n° 17 y 31 y Figura n° 3 y n° 6). Lógicamente, esta estrecha relación dosis-efecto no excluye que los factores anteriormente descritos puedan limitar la entrada de la Pilocarpina en el ojo o que, una vez en su interior, originen una concentración inferior a la que se ha aplicado tópicamente.

B.- SENSIBILIDAD DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS

Numerosos estudios abundan en la existencia de una distinta sensibilidad de los receptores muscarínicos localizados a nivel del músculo esfinteriano del iris y del músculo liso del proceso ciliar para los fármacos colinomiméticos. El punto de partida de esta interpretación radica en que la administración prolongada de un fármaco colinomimético indirecto, como el Ecotiofato o el Ioduro de fosfolino, previamente a la Pilocarpina, motiva una menor respuesta de dicha sustancia a nivel de sus efectos mióticos e hipotensores (BITO y DAWSON, 1970; KAUFMAN y BARABY, 1975; BITO y BAROODY, 1979). Este fenómeno, que recibe comunmente el nombre de subsensibilidad a la Pilocarpina, requiere para manifestarse y desaparecer, largos períodos de tiempo (BITO y BAROODY, 1979). Dado que ambas estructuras musculares lisas responden con distinta intensidad a la Pilocarpina, se considera que los receptores muscarínicos que median tales efectos poseen distinta sensibilidad para el fármaco colinomimético directo.

Esta hipótesis merece cierta atención por sus implicaciones teóricas y prácticas. Tanto el músculo esfinteriano del iris como el localizado en el proceso ciliar, poseen una inerva-

ción colinérgica (KOELLE y FRIEDENWALD, 1950; LATIES y JACOBO-WITZ, 1964, 1966; GWIN y cols. 1979) que determina simultáneamente, en condiciones fisiológicas, un tamaño pupilar y una facilidad de drenaje del humor acuoso, es decir, una presión intraocular consecuencia del estado contráctil de este último músculo; si se modifica, farmacológicamente, dicho "tono" colinérgico -aumento o disminución- se debe producir, al mismo tiempo, una modificación del diámetro de la pupila y de la presión intraocular. Por ello, cuando se administra Pilocarpina, se produce una miosis y una disminución de la presión intraocular; por el contrario, la Atropina debe originar una midriasis y un aumento de la presión intraocular.

Los efectos de la Pilocarpina obtenidos por nosotros a ambos niveles señalan que entre ellos existe una estrecha correlación ($r = 0,9499$) (Fig. n^o 7). Ahora bien, como las unidades del diámetro y de la presión son distintas, de dicha relación no se puede deducir que los receptores muscarínicos del músculo del iris y del músculo ciliar responden con una misma intensidad; no obstante, repitiendo tal correlación en función del porcentaje de los cambios inducidos sobre la pupila y la presión intraocular (Tabla n^o 221), conseguimos demostrar ($r = 0,8843$) que los receptores muscarínicos de ambas estructuras muestran la misma sensibilidad para la Pilocarpina, dado que la pendiente -b- de la recta que relaciona ambos efectos está muy próxima a la unidad.

Esta conclusión nos permite profundizar en dos aspectos de indudable interés:

TABLA N°221. VARIACIONES EN % DE LA PRESION
INTRAOCULAR Y DEL DIAMETRO PUPILAR BAJO LA
INFLUENCIA DE LA PILOCARPINA.

CONCENTRACION	DIAMETRO PUPILAR	PRESION INTRAOCULAR
16,0%	-21,83	-23,91
4,0%	-22,64	-22,94
1,0%	-23,40	-20,29
0,5%	-21,32	-18,05
0,25%	-20,06	-15,25
0,125%	-16,31	-10,55

$r = 0,8843$
 $a = 18,1945$
 $b = 1,7534$

1ª.- Relación entre la miosis y la hipotensión intraocular.

Es clásico y habitual hacer sinónimos los términos de miosis o mióticos y el de hipotensión intraocular (VALE y COX, 1978), en el sentido de interpretar que la miosis es responsable del efecto hipotensor que producen las sustancias como la Pilocarpina. Según nuestro estudio, tal afirmación es errónea y debe desecharse, interpretando correctamente su significado que no es otro que el de considerar que los receptores muscarínicos que determinan, en su interacción con la Pilocarpina, la miosis y los descensos tensionales, son activados de forma idéntica y con la misma intensidad por dicho fármaco, desechando la existencia de una relación causal entre la miosis y la hipotensión intraocular.

2ª Mecanismo de acción de la Pilocarpina.

El descenso de la presión intraocular producido por esta sustancia, es interpretado por la mayor parte de los autores como una consecuencia de la contracción que produce dicho fármaco sobre el músculo liso del cuerpo ciliar, el cual, tensando el sistema trabecular, facilita la salida o drenaje del humor acuoso (MAPSTONE, 1973; GASTERLAND y cols. 1975; GRIERSON y cols. 1978).

Puesto que la Pilocarpina no afecta la formación del humor acuoso, la estrecha correlación encontrada por nosotros entre las dosis y los descensos de la presión ocular, refuerzan la hipótesis del mecanismo de accción anteriormente señalada, quedando en un segundo plano otras interpretaciones sobre el modo de actuar de dicha sustancia que involucran la producción de vacuolas

gigantes en las células del canal de Schlemm y sistema trabecular, encargadas de la transferencia de dicho líquido, la inducción de hiperemia conjuntival, la eyección sanguínea circumcorneal, la dilatación de los vasos del iris, el incremento de la permeabilidad de dichos vasos facilitando la salida de proteínas desde los capilares, la influencia de la acomodación, etc. (BARANY, 1962; HOLMBERG y BARANY, 1966).

Como fué anunciado anteriormente, los efectos inhibidores de la Atropina sobre la actividad del Sistema colinérgico a nivel del músculo del iris y del proceso ciliar, deben ser opuestos a los que originan los compuestos colinomiméticos, que estimulan la actividad de aquel sistema. Este principio farmacológico plantea a nivel del ojo una serie de problemas, puesto que, como nos ha ocurrido a nosotros, la Atropina produce midriasis, relacionada con la dosis ($r = 0,9686$) (Fig. nº 10), pero no hipertensión intraocular. Tales resultados no son coherentes y van en contra de los principios que rigen la farmacología del Sistema colinérgico. Puesto que los resultados obtenidos por nosotros coinciden con los de otros autores, surge, inmediatamente, el interrogante respecto a la posibilidad de que exista una sensibilidad distinta entre los receptores muscarínicos localizados en el músculo esfinteriano del iris y en el del cuerpo ciliar, ya que en unos (iris) la Atropina produce relajación mientras que en otros (cuerpo ciliar) tal efecto no se manifiesta, puesto que no se observa hipertensión. ¿Cuál es el motivo de dicha divergencia?. Las interpretaciones al respecto se concretan a las siguientes:

1ª.- Es opinión generalizada que la dilatación de la pupila implica un aumento de la presión intraocular, ya que la midriasis dificulta el drenaje del humor acuoso al impedir su desplazamiento desde la cámara posterior a la anterior del ojo, donde tiene lugar su salida. De ser esto cierto, la Atropina debería producir siempre hipertensión intraocular, lo cual no ha sido observado por nosotros (Tablas nº 45, 47). Este hecho indica que la midriasis no es responsable de que la Atropina no produzca un efecto hipertensor, por lo que hay que involucrar, ante la ausencia de dicha respuesta, otros posibles factores.

2ª.- Afinidad. KARLSEN (1978) ha demostrado que la Atropina posee una mayor afinidad por el músculo del iris, respecto a las demás estructuras del ojo, entre las que se encuentra el músculo ciliar implicado estrechamente con la presión intraocular. Según este dato, es posible, en teoría, que al fijarse la Atropina al músculo del iris no alcance una concentración en el humor acuoso capaz de afectar al músculo ciliar. Esta interpretación es válida si se acepta que la intensidad de la fijación de la Atropina al iris es independiente de la concentración del fármaco aplicado tópicamente, lo cual no parece desprenderse de los cambios hiper e hipotensores que sobre la presión intraocular producen las concentraciones utilizadas por nosotros (Tablas nº 45, 47).

3ª.- Actividad intrínseca. Como es bien sabido, la Atropina es un fármaco agonista parcial, como lo demuestra que en su actuación sobre las células del nódulo sinusal las estimula inicialmente produciendo bradicardia -fugaz- y luego las inhibe ori

ginando taquicardia.

La manifestación del carácter agonista de la Atropina a nivel del musculo ciliar no se colige de nuestros resultados, ya que de ellos parece desprenderse la existencia de una tendencia hipertensora inicial a la que sigue una hipotensión. Tal conducta bifásica -no objetivable estadísticamente- no se corresponde con una actividad agonista parcial, ya que el carácter agonista -estímulo del músculo ciliar- debiera producir hipotensión, mientras que su efecto antagonista -anticolinérgico- debiera inducir hipertensión.

Para dilucidar este aspecto es necesario recurrir a los trabajos clínicos, en los cuales es posible estudiar y evaluar la cicloplejia. Como es sabido, esta alteración conocida, igualmente como parálisis de acomodación, se produce por un aumento de la tensión de los ligamentos suspensorios de la lente que motivan que dicha estructura adopte una disposición menos convexa. Los cambios de la tensión de los ligamentos suspensorios de la lente se acompañan de una relajación del músculo liso del proceso ciliar. Como la Atropina produce cicloplejia, se deduce que dicha sustancia relaja el músculo ciliar, lo cual debiera implicar un efecto hipertensor.

No obstante, a pesar de que WOLFE y HODGE (1946) demostraron que los cambios midriáticos y los ciclopléjicos producidos por la Atropina discurren paralelos en función del tiempo, lo cual confirma el efecto de esta sustancia sobre el músculo ciliar, no podemos concretar la ausencia de efectos hipertensores de esta sustancia.

II.- ESTUDIO FARMACOLOGICO DEL SISTEMA ADRENERGICO.

A pesar de su indudable trascendencia fisiológica, el Sistema adrenérgico no ha sido involucrado en la terapéutica oftalmológica hasta hace muy poco tiempo. Como fué señalado en el apartado anterior de este capítulo, el glaucoma fué tratado habitualmente mediante fármacos colinomiméticos hasta que en 1977 se introdujo con tal fin el Timolol por ZIMMERMAN y KAUFMAN. Este hecho, altamente llamativo, señala, como hemos abundado anteriormente, que el nivel de los conocimientos sobre la Farmacología ocular está muy lejos del nivel que se ha alcanzado en otros campos.

En estos momentos, los conocimientos farmacológicos sobre la pupila y la dinámica del humor acuoso se concretan a los siguientes puntos:

1ª.- Formación del humor acuoso.

Aunque con cierta disparidad de criterios, se considera que el Sistema adrenérgico reduce la formación del humor acuoso. NEUFELD y cols. (1978), DAFNA y cols. (1979) y HOLMDAHL y BENGTSSON (1981), mediante procedimientos histoquímicos, describen receptores adrenérgicos beta en las células no pigmentadas y pigmentadas del epitelio ciliar. Los estudios farmacológicos han confirmado los resultados de aquellos autores al demostrar que tanto el Salbutamol, que es capaz de estimular los receptores β_2 , como el Isoproterenol, fármaco estimulante de los receptores β_1 y β_2 , reducen la formación del humor acuoso (BILL, 1970); LANGHAM 1971; RADIUS y LANGHAM 1973; LANGHAM y DIGGS 1974).

Aunque no se ha estudiado la distribución de los receptores alfa adrenérgicos en el proceso ciliar, se conoce desde ha

ce bastante tiempo que la Noradrenalina y otros fármacos alfa es timulantes reducen, igualmente, la formación del humor acuoso (BILL 1970).

En términos generales, se afirma que tanto los receptores beta como los alfa adrenérgicos, son capaces de disminuir la formación del humor acuoso.

2ª.- Drenaje del humor acuoso.

En el músculo ciliar y en el sistema trabecular se han detectado, histoquímicamente, receptores beta adrenérgicos (HOLM DAHL y BENGTSSON 1981), mientras que, como señalábamos a nivel de las estructuras responsables de la formación del humor acuoso, tampoco se ha analizado la existencia de receptores alfa adrenérgicos. No obstante, el estímulo de los receptores β_1 y β_2 , así como de los alfa, produce un aumento de la facilidad del drenaje, pues así actúan el Salbutamol, el Isoproterenol, la Adrenalina y la Noradrenalina (CHIOU y ZIMMERMAN 1975; LANGHAM 1977; BHATTA CHERJEE y HAMMOND 1977; POTTER y ROWLAND 1978; ROWLAND y POTTER, 1980).

De los hechos reseñados sumariamente, se desprende que a través de los receptores alfa y beta, el Sistema adrenérgico inhibe la formación y aumenta el drenaje del humor acuoso, aunque se interpreta que la participación de los receptores beta es mucho mas intensa a nivel de formación en tanto que los receptores alfa intervendrán, predominantemente, a nivel del drenaje (POTTER y ROWLAND 1978).

3ª.- Diámetro pupilar.

Mientras que el músculo esfinteriano o circular del

iris está inervado por el sistema colinérgico exclusivamente, se considera que el músculo radial posee receptores alfa adrenérgicos en gran proporción, siendo muy escasos los receptores beta (DAFNA y cols. 1979).

Referidos a estas consideraciones, nuestros resultados ofrecen las siguientes peculiaridades:

A.- FARMACOS ADRENERGICOS ESTIMULANTES DE LOS RECEPTORES BETA Y ALFA.

El Isoproterenol es un fármaco estimulante de los receptores beta₁ adrenérgicos y carece de acción estimulante sobre los receptores alfa. Esta sustancia, aplicada tópicamente, ha producido en nuestro estudio una disminución importante de la presión intraocular (Tabla nº 73) y un aumento del diámetro de la pupila (Tabla nº 85) de similar intensidad. Ambos efectos guardan una estrecha relación con las dosis utilizadas, como lo señalan los coeficientes de correlación ($r = 0,9981$; $r = 0,9996$) (Tablas nº 73 y 85; Figuras nº 13 y 15). Por otra parte, hemos visto una estrecha correlación entre las variaciones de la pupila y los descensos tensionales ($r = 0,9976$) tanto en valores absolutos como en porcentajes ($r = 0,9856$) (Tabla nº 222) (Figura nº 16). De estos resultados se desprende que en el músculo radial del iris del conejo existen receptores beta adrenérgicos capaces de originar un aumento del diámetro pupilar del 35,0%. En cuanto a los descensos de la presión intraocular suponen un 37,1 %, que es muy similar al aumento experimentado por el diámetro de la pupila; la similitud de ambos efectos coincide con la estrecha relación entre la

TABLA N°222. VARIACIONES EN % DEL DIAMETRO
PUPILAR Y DE LA PRESION INTRAOCULAR BAJO LA
INFLUENCIA DEL ISOPROTERENOL.

CONCENTRACIONES DIAMETRO PUPILAR PRESION INTRAOCULAR

2,0%	35,0	-37,1
1,0%	33,3	-33,6
0,5%	29,9	-33,0
0,25%	25,3	-28,8
0,125%	18,3	-23,8

$$r = 0,9856$$

$$a = -10,0653$$

$$b = -0,7473$$

dosis y la caída tensional.

La Metoxamina es un fármaco alfa estimulante adrenérgico que carece de la capacidad de estimular los receptores beta. En nuestro estudio, la Metoxamina ha producido una intensa midriasis fuertemente relacionada con las dosis utilizadas ($r = 0,9859$) (Tablas nº 129-142) (Fig. nº 23) manifestando el efecto máximo dilatador (71,7%) con la concentración 2%. Sobre la presión intraocular (Tablas nº 115-128) el comportamiento de la Metoxamina no es uniforme, pues mientras que a la concentración 1% produce hipertensión, se observa un efecto opuesto con las concentraciones 0,125% y 0,0625%, y ausencia de cambio para las demás concentraciones. Lógicamente, en este parámetro no existe una relación dosis-efecto.

De nuestros resultados se desprenden los siguientes hechos:

1ª.- La pupila del conejo, en contra de lo que se afirma (HAVENER, 1978), posee receptores beta adrenérgicos.

2ª.- Puesto que el efecto midriático es más acusado con la Metoxamina (71,7%) que con el Isoproterenol (35,0%), se deduce que o bien los receptores alfa adrenérgicos son más abundantes que los beta (DAFNA y cols. 1979) o que la actividad intrínseca de la Metoxamina es superior a la que posee el Isoproterenol, sobre los receptores respectivos.

3ª.- El efecto del Isoproterenol sobre la presión intraocular evaluado por nosotros, es coherente con los conocimientos señalados en la breve introducción de este capítulo, ya que se con

sidera que el estímulo de los receptores beta adrenérgicos disminuye la formación y facilita el drenaje del humor acuoso, de ahí que el Isoproterenol origine hipotensión intraocular.

Respecto a la Metoxamina, nuestros resultados se apartan de los que habitualmente se describen, por cuanto no hemos encontrado siempre efectos hipotensores; efectivamente, si la dilatación de la pupila es mediada a través de los receptores alfa adrenérgicos esta sustancia, debiera estimular dichos receptores a nivel de las estructuras que intervienen en el drenaje del humor acuoso, lo cual motivaría la disminución de la presión intraocular. La ausencia de este efecto podría interpretarse a través de un aumento de la formación del humor acuoso, pero como se ha señalado en distintas ocasiones, la activación de los receptores alfa adrenérgicos disminuye dicho parámetro.

De ser ciertas las concepciones clásicas, en nuestro estudio hubieramos hallado una correlación entre las concentraciones utilizadas de Metoxamina y un efecto hipotensor que no ha existido. De nuestros resultados debemos deducir, pues, que los receptores adrenérgicos alfa al ser activados o no facilitan el drenaje o no disminuyen la formación del humor acuoso.

En este contexto, es interesante discutir dos aspectos, en función de los conocimientos ajenos y de nuestros resultados:

1ª.- Como se ha señalado anteriormente, el Sistema adrenérgico reduce la presión intraocular afectando, a la vez, la formación y el drenaje del humor acuoso. En relación con el aumento que produce sobre la facilidad del drenaje, es conveniente tener en cuenta que en dicho efecto intervienen conjuntamente los

receptores alfa y beta adrenérgicos. Como por otra parte se sabe que estos últimos relajan el músculo ciliar, surge la cuestión acerca de la participación de este factor -que dificulta el drenaje- en el efecto hipotensor final inducido por la estimulación de los receptores beta adrenérgicos, así como la trascendencia del mecanismo o mecanismos implicados en la facilitación del drenaje y de su localización. Por ello, aunque el Isoproterenol relaja el músculo ciliar, su actuación sobre la formación del humor acuoso debe superar, con creces, las consecuencias del efecto señalado en primer lugar, ya que los receptores beta actúan mas intensamente sobre este proceso que sobre el de drenaje (POTTER y ROWLAND 1978).

Ahora bien, tal afirmación y las consideraciones anteriores no son coherentes con los efectos que produce la Metoxamina, la cual, en teoría, debiera reducir intensamente la presión intraocular pues al estar implicados los receptores alfa tanto en la formación como en el drenaje del humor acuoso, la Metoxamina por sus efectos alfa estimulantes, debiera originar una ligera disminución de la formación y un incremento del drenaje, mas aún cuando a este proceso no se opone el efecto de la relajación del músculo ciliar, como ocurría en relación con el Isoproterenol.

2ª.- Al discutir los resultados obtenidos con la Pilocarpina y la Atropina, abundamos en los nexos entre la miosis y la reducción de la presión intraocular, demostrando que entre ellos no existe una relación causa-efecto. El comportamiento del Isoproterenol y de la Metoxamina refuerza nuestra interpretación aunque basándonos en este caso en el efecto opuesto, es decir,

el midriático. Efectivamente, el Isoproterenol incrementa el diametro de la pupila y reduce la presión intraocular; por otro lado la Metoxamina, que origina el mayor efecto midriático alcanzado con los distintos compuestos utilizados por nosotros, no produce cambios sistemáticos de la presión intraocular.

B.- FARMACOS BLOQUEANTES ADRENERGICOS BETA Y ALFA.

De igual modo que los fármacos estimulantes, los bloqueantes de los receptores beta reducen la presión intraocular. Esta es una paradoja farmacológica que no existe en otros territorios, pues en el ojo los fármacos antagonistas adrenérgicos beta y alfa no producen efectos opuestos a los que originan los agonistas, sino los mismos.

Así, los fármacos beta bloqueantes adrenérgicos ocasionan una disminución de la presión intraocular que ha sido utilizada terapéuticamente (ZIMMERMANN y KAUFMAN, 1977; ZIMMERMANN y cols. 1977). Nuestros resultados al respecto abundan en este sentido, por cuanto hemos encontrado tal tipo de actividad relacionada íntimamente con las dosis ($r = 0,9474$) (Tabla nº 99) con un efecto máximo del 40,1% (Tabla nº 99) (Fig. nº 18)

La explicación de la paradoja que surge en relación con los efectos hipotensores del Timolol radica en que esta sustancia reduce la formación del humor acuoso sin que se afecte la facilidad de drenaje (COAKES y BRUBAKER 1978; ZIMMERMANN y cols 1978; BARTELS y cols. 1980), lo cual constituye un efecto anómalo respecto al que debiera producir a nivel de este último parámetro.

Este hecho ha sido interpretado considerando que el Ti

molol posee otros efectos distintos a los beta bloqueantes, como son: a.- acción anestésica local; b.- modificación de la rigidez ocular; c.- Actuación sobre los vasos epiesclerales; y d.- Influencia sobre los niveles de AMP ciclico. Ninguno de estos argumentos son válidos; en cuanto al primero, se ha visto, y nosotros abundamos en el apartado siguiente de esta Discusión, que la actividad anestésica local no produce cambio alguno de la presión intraocular. En cuanto a la posible alteración de la rigidez ocular o de los vasos epiesclerales producidos por el Timolol, ha sido descartada igualmente (ZIMMERMANN y cols. 1978). La participación del AMPc en los efectos hipotensores del Timolol, es un hecho de difícil interpretación, pues se sabe que su aumento eleva la facilidad de drenaje del humor acuoso a la vez que inhibe su formación (NEUFELD y cols. 1975); ahora bien, puesto que el Timolol al bloquear los receptores beta adrenérgicos inhibe la síntesis de AMPc, debiera inducir un aumento de la presión intraocular, ya que la formación y el drenaje del humor acuoso se alteraría en el sentido opuesto al que origina el estímulo beta. Dado que en el sistema de drenaje del humor acuoso los receptores predominantes son los alfa, es posible pensar que a dicho nivel no se manifieste el bloqueo producido por el Timolol y con ello el drenaje no disminuya bajo su influencia. Esta interpretación es mas coherente que aquella que señala que el Timolol no afecta el drenaje del humor acuoso dado que en dicho punto son los receptores alfa los que, al ser estimulados, incrementan los niveles de AMPc (BOAS y cols. 1980).

Respecto al efecto del Timolol sobre el diámetro pupi-

lar, la paradoja señalada con anterioridad persiste, pues el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos, cuyo estímulo produce dilatación pupilar, debiera originar una disminución de dicho diámetro. Esto no ha sido objetivado en nuestros resultados, en los cuales detectamos una midriasis que se relaciona estrechamente con las dosis utilizadas ($r = 0,9936$) (Tabla nº 113) (Fig. nº 21). Estas conclusiones son diametralmente opuestas a las que describen KATZ (1978) y JOHNSON y cols. (1978), ya que dichos autores no hallan variación alguna de este parámetro. El efecto midriático máximo encontrado en nuestro estudio es del 17,1% (Tabla nº 113).

La interpretación de este efecto no puede ser otra que la relacionada con la capacidad del Timolol para producir un desacoplamiento electromecánico a nivel del músculo liso del iris, punto en el que abundamos al describir los efectos sobre la pupila de los fármacos antagonistas del Calcio, en el apartado siguiente. En el análisis de este efecto, queda excluida la posible actividad intrínseca del Timolol, (SCRIABINI 1980).

Por último, entre los aumentos del diámetro pupilar y los descensos tensionales producidos por el Timolol existe una relación estrecha sobre todo cuando se analiza en porcentajes de variación ($r = 0,8536$) (Tabla nº 223).

La problemática que estamos analizando en este punto, alcanza mayor complejidad cuando introducimos los resultados obtenidos por nosotros con los fármacos alfa bloqueantes adrenérgicos. En este sentido, hemos utilizado la Dihidroergocristina, que, como es bien sabido, es un fármaco con efectos alfa bloqueantes y

TABLA N° 223. VARIACIONES EN % DEL DIAMETRO PUPILAR Y DE LA PRESION INTRAOCULAR
BAJO LA INFLUENCIA DEL TIMOLOL.

<u>CONCENTRACIONES DIAMETRO PUPILAR PRESION INTRAOCULAR</u>		
2,0%	17,14	-40,13
1,0%	16,57	-34,89
0,5%	8,42	-36,94
0,25%	7,89	-29,51
0,125%	6,80	-28,07
0,0313%	1,78	-20,89

$$r = 0,8536$$

$$a = -22,0021$$

$$b = -0,9969$$

con cierta actividad agonista parcial.

Como se recordará, es clásica la concepción de que los fármacos alfa estimulantes producen una dilatación de la pupila y una disminución importante de la presión intraocular, como analizamos al discutir los efectos de la Metoxamina; según ello, los compuestos alfa bloqueantes adrenérgicos deben producir miosis e hipertensión intraocular. Pues bien, nuestros resultados (Tablas nº 143-168) se apartan de esta previsión por cuanto hemos encontrado una disminución intensa de la presión intraocular íntimamente relacionada con las concentraciones utilizadas ($r = 0,9944$) (Fig. nº 26) sin que dicho efecto se acompañe de modificación alguna del diámetro pupilar. En cuanto al primer aspecto, es posible interpretarlo a través de una disminución de la formación del humor acuoso así como de un aumento de la facilidad de drenaje, o a través de una disminución intensa del primer parámetro que supere a la reducción del drenaje que debiera ocurrir lógicamente por cuanto los receptores alfa facilitan dicho proceso; la posibilidad de que la Dihidroergocristina facilite la salida del humor acuoso sería un hecho paradójico que añadir a los que, repetidamente, hemos señalado a lo largo de este apartado.

III.- ESTUDIO DE LOS ANTAGONISTAS O BLOQUEADORES DEL ION CALCIO.

Como fué señalado en el Planteamiento de este trabajo, uno de sus apartados se ocupa del estudio de los efectos de los fármacos denominados antagonistas del Calcio sobre la presión intraocular y el diámetro pupilar.

Como es bien sabido, los fármacos antagonistas del Calcio, estudiados inicialmente por FLECKENSTEIN y su grupo (ANTONI y cols. 1960; FLECKENSTEIN, 1964, 1971), son sustancias que actúan en el organismo a través de dicho ión; por estar el Calcio implicado en numerosos procesos fisiológicos (contracción muscular, coagulación sanguínea, liberación de neurotransmisores, se creción, etc.), los efectos producidos por dichas sustancias deben ser, también, numerosos. Los aspectos mas estudiados de estos fármacos se centran en su capacidad para reducir la actividad con tráctil, tanto del músculo cardiaco como del liso (SEGARRA DOMENECH, 1968, 1973; SEGARRA DOMENECH y cols. 1971); este último efecto ha motivado su introducción en la terapéutica del angor pectoris, lo cual constituye una novedad importante (MASERI y cols. 1977; FISHER y SANDOE, 1978). La actividad antiarrítmica de dichas sustancias y su capacidad para prevenir la isquemia miocárdica, así como su indicación en el tratamiento del angor de origen espástico (BURGESS, 1982), constituyen aplicaciones terapéuticas de enorme interés pero que aún no han sido sancionadas por el uso.

El mecanismo de acción por el cual estos fármacos pro-

ducen sus efectos farmacológicos, no está totalmente dilucidado, como lo afirma el hecho de que se pretenda sustituir el término antagonistas del Calcio por el de fármacos bloqueadores de la entrada de Calcio (VANHOUTTE, 1981). Independientemente de su denominación, estas sustancias impiden la actuación del Calcio en aquellos sistemas en los que participa dicho ion.

Como es bien sabido, existen al menos cuatro rutas para la entrada del Calcio en el interior de las células: 1ª.- Intercambiándose con el Na^+ ; 2ª.- Por difusión pasiva bajo la influencia de un gradiente electroquímico; 3ª.- A través de canales; y 4ª.- Intercambiándose con el K^+ (REUTER, 1973; NAYLER y GRINWALD, 1981). De todos estos mecanismos, parece ser que la entrada del Calcio al interior de las células se hace preferentemente a través de los canales activados. En el músculo cardíaco se conoce desde hace tiempo la existencia de una actividad bioeléctrica, que se manifiesta durante la fase lenta o meseta del potencial de acción, debida predominante pero no exclusivamente a la entrada de Calcio, por lo que se conoce con el término de "corriente lenta de Calcio"; los estudios electrofisiológicos han demostrado que, a través de esta corriente, penetra en la célula miocárdica el Calcio procedente del plasma, del glicocálix o del plasmalema.

Los canales por los cuales penetra el Calcio en la célula -canales lentos del Calcio- quedan caracterizados por una serie de hechos ampliamente objetivados: a.- Necesitan la presencia de energía, bajo la forma de ATP, para su mantenimiento; b.- Posibilitan el paso de otros cationes divalentes, como el Bario y el Estroncio; c.- Pueden ser activados directamente a través de

la despolarización o por fosforilización mediada por el AMPc; d.- Se activan y desactivan lentamente, respecto a los canales rápidos de Na^+ , siendo operativos para una diferencia de voltaje comprendida entre -45 y -25 mV; e.- Admiten el paso de iones Na^+ sin que la Tetrodotoxina influya sobre ello; y f.- Pueden mostrar peculiaridades distintas según los tejidos donde se encuentren (NAYLER y GRINWALD, 1981).

Sobre estos canales lentos del Calcio es donde actúan los fármacos bloqueadores o antagonistas de dicho ion.

En nuestro estudio hemos utilizado dos de los fármacos antagonistas del Calcio mas representativos: el Verapamil, por ser el primer compuesto de dicho grupo obtenido, estudiado y utilizado terapéuticamente, y la Nifedipina, que ha demostrado, en estudios experimentales básico y clínicos, poseer efectos mas intensos que los restantes compuestos del grupo (FLECKENSTEIN, 1979).

Como se recoge en las Tablas nº 169 a 220, ambas sustancias producen descensos similares de la presión intraocular cuando se administran tópicamente. No obstante hay que señalar que en nuestro estudio no pudimos utilizar concentraciones de Verapamil superiores al 1%, dado el carácter irritante de dicha sustancia, lo que nos impidió comprobar si existen diferencias entre los efectos máximos alcanzables con el Verapamil y la Nifedipina; sin embargo, las curvas dosis-efecto teóricas construidas con las concentraciones utilizadas por nosotros, parecen descartar esta posibilidad. Por ello, la interpretación de que la Nifedipina posee efectos antagonistas del Calcio superiores al Verapamil (FLECKENSTEIN, 1979) no se cumple a nivel de la presión intraocular. Los

efectos hipotensores inducidos por ambos fármacos guardan una estrecha relación dosis-efecto ($r = 0,9969$; $r = 0,9964$) (Figuras nº 28 y 34).

Junto a los efectos hipotensores, el Verapamil y la Nifedipina modificaron el diámetro pupilar, si bien existen ciertas diferencias entre ellos. Así, el Verapamil produce una dilatación de la pupila cuya intensidad se relaciona íntimamente con las dosis utilizadas ($r = 0,9912$) (Figura nº 31) existiendo por otro lado una estrecha relación entre dicho efecto y el que determina sobre las cifras de la presión intraocular ($r = 0,9758$) (Tabla nº 224 y Figura nº 32). En cuanto a la Nifedipina, solo con algunas concentraciones (0,25 - 0,125 y 0,0625%) encontramos un aumento del diámetro de la pupila, no existiendo por ello una relación entre la dosis y el efecto, aunque sí entre las modificaciones del diámetro pupilar y la presión intraocular (Tabla nº 225, Figura nº 36).

El comportamiento del diámetro pupilar frente a estos dos compuestos es altamente llamativo, por cuanto ambos coinciden en sus acciones sobre la presión intraocular y en el mecanismo de acción -antagonismo o bloqueo del Calcio-, por mas que existan diferencias en el punto de actuación a nivel celular.

Demostrada la reducción de la presión intraocular y los aumentos del diámetro pupilar, el siguiente paso se centra lógicamente en el estudio del mecanismo de acción por el cual estos compuestos producen los efectos señalados. Con tal fin, hemos llevado a cabo estudios tonográficos que nos permiten analizar las posibles causas de los descensos de la presión intraocular. Como

TABLA N°224. VARIACIONES EN % DEL DIAMETRO
PUPILAR Y DE LA PRESION INTRAOCULAR BAJO LA
INFLUENCIA DEL VERAPAMIL.

<u>CONCENTRACION DIAMETRO PUPILAR PRESION INTRAOCULAR</u>		
1,0%	13,2	-28,4
0,5%	11,1	-29,8
0,25%	11,2	-29,4
0,125%	9,6	-27,0
0,0625%	7,7	-23,5
0,0313%	6,3	-19,1

$$r = 0,8955$$

$$a = -11,6852$$

$$b = -1,4736$$

TABLA N°225. VARIACIONES EN % DEL DIAMETRO
PUPILAR Y DE LA PRESION INTRAOCULAR BAJO LA
INFLUENCIA DE LA NIFEDIPINA.

CONCENTRACIONES DIAMETRO PUPILAR PRESION INTRAOCULAR

1,0%	3,08	-29,63
0,5%	7,89	-28,15
0,25%	11,05	-24,70
0,125%	11,05	-21,95
0,0625%	14,27	-15,93

$$\begin{aligned}r &= 0,9110 \\a &= -35,1397 \\b &= 1,1738\end{aligned}$$

fué señalado en el capítulo Material y Método, la tonografía nos permite medir y cuantificar la velocidad de formación (F) y la facilidad de drenaje del humor acuoso (C), los cuales constituyen, como es bien sabido, los dos parámetros principales que intervienen en el mantenimiento de la presión intraocular. Como se observa en la Tabla n^a 226, el Verapamil a la concentración 0,5% origina una reducción de ambos parámetros que se caracteriza por:

1^a.- La facilidad de drenaje del humor acuoso disminuye en función del tiempo (a los 30 y 60 minutos) en un 12,2 y 39,0%, respectivamente.

2^a.- La formación del humor acuoso es, igualmente, reducida, aunque la modificación de este parámetro es mucho mas acusada: a los 30 y a los 60 minutos hemos encontrado disminuciones del 38,6 y 72,4%, respectivamente.

En cuanto a los efectos de la Nifedipina al 0,25% sobre estos dos parámetros (Tabla n^a 227), difieren en parte a los del Verapamil, pues:

1^a.- La facilidad de drenaje del humor acuoso no está modificada a los 30 minutos de aplicar dicha sustancia, si bien a los 60 minutos encontramos una reducción del 25,0%; esta cifra es significativa, aunque inferior a la inducida por el Verapamil.

2^a.- La velocidad de formación del humor acuoso está disminuida tanto a los 30 como a los 60 minutos, siendo las modificaciones cuantitativamente similares a las inducidas por el Verapamil.

De los resultados anteriormente analizados se desprende que los fármacos antagonistas del Calcio producen sus efectos hipotónicos.

TABLA N° 226 . INFLUENCIA DEL VERAPAMIL (0,5%) SOBRE LA FORMACION (F)
Y LA FACILIDAD DEL DRENAGE (C) DEL HUMOR ACUOSO OBTENIDO MEDIANTE PRO-
CEDIMIENTOS TONOGRAFICOS.

P _o (mmHg)		C (μl/min/mmHg)		F (μl/min)	
CONTROL	VERAPAMIL 0,5%	CONTROL	VERAPAMIL 0,5%	CONTROL	VERAPAMIL 0,5%
	30 min. 60 min.		30 min. 60 min.		30 min. 60 min.
24,40	17,30 15,90	0,54	0,54 0,32	8,32	4,48 2,21
20,60	15,90 11,20	0,74	0,44 0,34	8,55	3,05 0,75
20,60	20,60 17,30	0,31	0,45 0,27	3,60	5,22 2,24
20,60	15,90 10,20	0,31	0,32 0,07	3,59	2,20 0,08
20,60	15,90 13,40	0,24	0,21 0,20	2,78	1,45 0,88
20,60	22,40 17,30	0,31	0,17 0,27	3,60	2,28 2,24
21,23	18,00 14,22	0,41	0,36 0,25	5,07	3,11 1,40
1,55	2,82 3,09	0,19	0,15 0,10	2,62	1,46 0,95
	-15,21 -33,02		-12,20 -39,02		-38,66 -72,39
	2,4587 4,9671		0,5059 1,8253		1,6007 3,2257
	0,025 0,0005		0,05 0,05		0,05 0,005

ix
s
%
t
p

TABLA N^o 227 . INFLUENCIA DE LA NIFEDIPINA (0,25%) SOBRE LA FORMACION (F)
Y LA FACILIDAD DEL DRENAGE (C) DEL HUMOR ACUOSO OBTENIDO MEDIANTE PROCEDIMIENTOS
TONOGRAFICOS.

P _O (mmHg)			C (μl/min/mmHg)			F (μl/min)		
CONTROL	NIFEDIPINA 0,25%		CONTROL	NIFEDIPINA 0,25%		CONTROL	NIFEDIPINA 0,25%	
	30 min.	60 min.		30 min.	60 min.		30 min.	60 min.
22,40	20,60	14,60	0,25	0,37	0,20	3,35	4,29	1,12
24,40	17,30	17,30	0,27	0,33	0,27	4,16	2,74	2,24
24,40	17,30	20,60	0,27	0,22	0,24	4,16	1,83	2,78
17,30	10,20	4,90	0,33	0,34	0,24	2,74	0,41	0,00
18,90	13,40	11,20	0,35	0,25	0,24	3,47	1,10	0,53
17,30	13,40	12,20	0,47	0,42	0,24	3,90	1,85	0,77
20,78	15,37	13,47	0,32	0,32	0,24	3,63	2,04	1,24
3,36	3,72	5,42	0,08	0,07	0,02	0,55	1,35	1,06
	-26,03	-35,18		0,00	-25,00		-43,80	-65,84
	2,6436	2,8079		0,0000	2,3764		2,6717	4,9023
	0,0125	0,01			0,025		0,0125	0,0005

\bar{x} s % t p

tensores oculares a expensas de una reducción intensa de la forma
ción del humor acuoso, que supera la disminución concomitante de
la facilidad del drenaje, es decir, que la hipotensión es la su-
ma de dos efectos contrapuestos, uno hipotensor y otro hiperten-
sor, con predominio del primero. Ahora bien, ¿Cuál es el mecanis-
mo íntimo de dichos efectos?. Una aproximación a este interrogan
te exige distinguir dos apartados, en cuanto que ambas sustancias
afectan tanto a la formación como al drenaje del humor acuoso.

A.- MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTAGONISTAS
DEL CALCIO SOBRE LA FORMACION DEL HUMOR ACUOSO.

En el capítulo de Introducción fué descrita sumariament
e la interpretación actual acerca de la formación del humor acuos
o, destacando dos mecanismos con desigual participación: la se-
creción, responsable de la formación de un 75-80% del volúmen, y
la ultrafiltración, que supone el 20-25% restante. Por ello, los
efectos del Verapamil y de la Nifedipina deben analizarse en re-
lación con ambos mecanismos:

1ª.- Ultrafiltración. El proceso de ultrafiltración se
localiza a nivel de las uniones entre las células no pigmenta-
das del epitelio ciliar (DIAMOND y BOSSERT, 1968), tratándose de
un proceso pasivo que, lógicamente, está influenciado por la pre-
sión de perfusión en los capilares de los procesos ciliares.

En este sentido se podría invocar que tanto el Verapa-
mil como la Nifedipina, aplicados tópicamente, son capaces de re-
ducir la presión de perfusión en dichos capilares, al originar
una vasodilatación. Esta interpretación no parece ser la correcta

por varios motivos: a.- por esta vía, los fármacos antagonistas del Calcio deberían cruzar el epitelio ciliar para actuar sobre los capilares, lo cual es altamente problemático; y b.- estudios de GREEN y KIM (1977) han demostrado que, en conejos, la administración intravenosa de Verapamil origina una reducción de la formación del humor acuoso solo del 7,72%, lo cual contrasta fuertemente con nuestros resultados donde pueden apreciarse disminuciones hasta del 73,4%. Estas diferencias sugieren que la disminución de la formación del humor acuoso producida por los antagonistas del Calcio no se media a través del mecanismo de ultrafiltración; en favor de esta opinión abunda, asimismo, el hecho de que los descensos obtenidos por nosotros superan ampliamente la participación del proceso de ultrafiltración en la formación del humor acuoso, que en condiciones fisiológicas supone solo el 20-25%.

2ª.- Secreción. Como ha sido descrito anteriormente, el mecanismo secretor participa en la formación del humor acuoso a través, en última instancia, de la creación de un gradiente osmótico entre dicho líquido y el plasma en el que participa el Na^+ , que es transportado activamente desde las células no pigmentadas del epitelio ciliar hasta el espacio ocupado por el humor acuoso mediante el sistema $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$. De este esquema se desprende que las sustancias capaces de inhibir dicho sistema, como ocurre con los digitálicos, reducirán la formación del humor acuoso (BONTING y cols. 1961, 1964; COLE, 1977) ya que disminuyen el gradiente osmótico y electroquímico entre ambos compartimentos.

La disminución de la formación del humor acuoso producida por los fármacos antagonistas del Calcio no puede ser inter

pretada a través de este esquema (COLE, 1977), ya que dicha visión del proceso de formación es altamente simplista al ignorar una serie de datos, como son:

a.- Se desconoce totalmente el papel que juega el Calcio iónico en dicho proceso (RAPOPORT, 1976).

b.- En contraste con otros iones (Tabla n° 228) el Calcio se halla en el humor acuoso en menor cuantía que en el plasma; este hecho plantea un nuevo interrogante respecto a los mecanismos de regulación de dicho catión en las células no pigmentadas del epitelio ciliar (DAVSON, 1969).

c.- La superficie libre de las células no pigmentadas adopta una disposición irregular, con numerosas protuberancias y plegamientos en los que se encuentra abundante material denso rico en mucopolisacáridos (KOLKER y HETHERINGTON, 1975). Aunque los estudios histológicos y bioquímicos de las estructuras del ojo apenas se han ocupado de esta estructura, pudiera interpretarse que los mucopolisacáridos forman parte del glicocalix, cuya función posee gran trascendencia en la actividad de las células musculares dado que interviene de forma decisiva en la regulación y función del Calcio (PARSONS y SUBJECK, 1972).

Estos hechos confirman el elevado grado de desconocimiento que existe en torno al proceso secretor del humor acuoso; precisamente nuestro estudio con los antagonistas del Calcio pone de relieve, de forma indirecta, la participación de dicho ión en el proceso secretor del humor acuoso. Si el Calcio fuese regulado en las células no pigmentadas del epitelio ciliar del mismo modo que en otras células, como las musculares, y dicho catión

TABLA N°228. COMPOSICION DEL HUMOR
ACUOSO Y DEL PLASMA.

Compuesto	Humor acuoso (mM)	Plasma (mM)
Sodio	138	143
Potasio	4,7	4,6
Calcio	1,7	2,6
Magnesio	0,8	1,0
Cloro	105	112
Bicarbonato	27,7	24
pH	7,4	7,6

(Tomada de Dauson, 1969)

fuese imprescindible para el proceso secretor, los fármacos antagonistas del Calcio actuarían evitando la entrada de dicho elemento desde su localización en el glicocálix.

Existe, por otra parte, la posibilidad de que el Verapamil y la Nifedipina reduzcan la formación del humor acuoso a través de un mecanismo de acción no relacionado con el bloqueo del Calcio. Ahora bien, dichas sustancias carecen de cualquier efecto distinto al señalado, salvo la capacidad anestésica local (BURGUESS, 1982); no obstante esta propiedad no explica los efectos del Verapamil y de la Nifedipina sobre la formación del humor acuoso, pues de ser así, los fármacos anestésicos locales deberían producir el mismo efecto. En nuestro estudio hemos podido objetivar que la Tetracaina no posee efecto alguno sobre la presión intraocular (Tablas nº 3 y 4, Figura nº 37), lo cual descarta esta interpretación. Por otro lado, el Verapamil posee escasa actividad anestésica local y muestra un efecto sobre la presión intraocular similar al de la Nifedipina (BAYER y cols. 1975).

Abundando en una aproximación al estudio del mecanismo de acción de los antagonistas del Calcio sobre la formación del humor acuoso, aspecto de gran trascendencia como se desprende de los comentarios anteriores, hay que resaltar los efectos de dichas sustancias sobre el diámetro pupilar. Tanto el Verapamil como la Nifedipina inducen un aumento de este parámetro, que guarda una estrecha relación con los descensos tensionales. A nivel de los efectos sobre la pupila, si que podemos afirmar, dados los conocimientos existentes al respecto, que los fármacos antagonistas del Calcio inducen una disminución de la actividad contráctil del

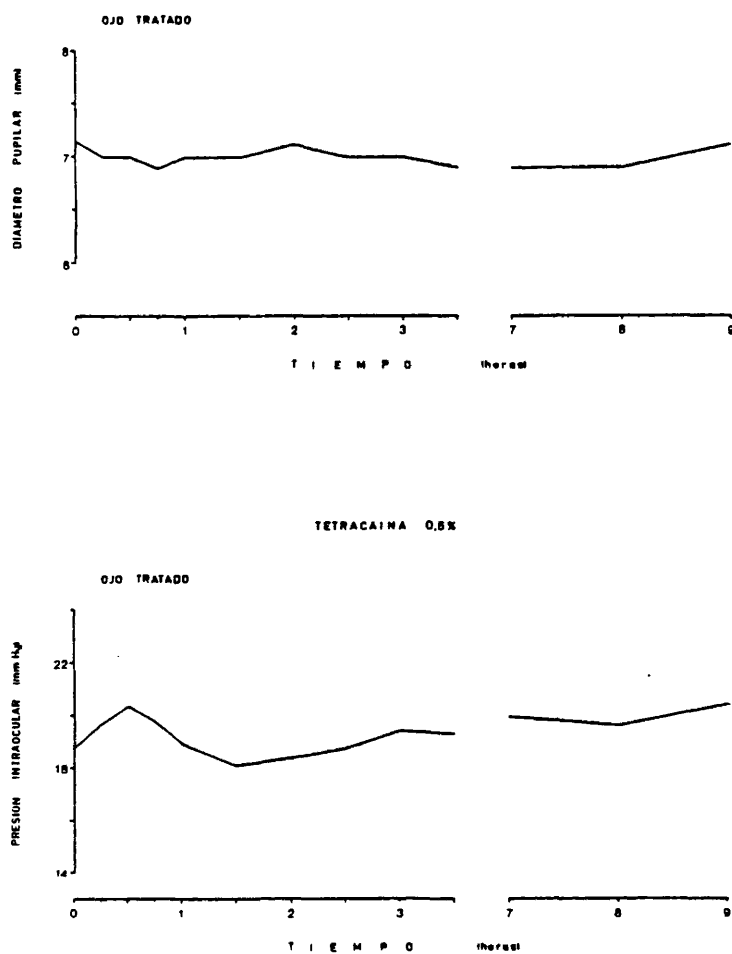


Figura n° 37. Evolución en el tiempo de los efectos de la Tetracaina sobre el diametro pupilar y la presión intraocular

músculo liso, lo cual debe suceder, igual que en otros territorios orgánicos, también a nivel de la musculatura lisa del iris. De ser así, dicho efecto aportaría un apoyo adicional a la hipótesis de que estos compuestos actuarían también antagonizando el Calcio a nivel del proceso de formación del humor acuoso. Volviendo nuevamente al efecto midriático, la interpretación mas coherente de este hecho se basa aceptar que el Verapamil y la Nifedipina provocan una insuficiencia de utilización en la musculatura del iris, al bloquear el Calcio necesario para la actividad normal de dicho tejido. Ambas sustancias afectarían por igual al músculo radial y al esfinteriano del iris, pero como en condiciones normales es el primero quien predomina y determina por ello el diámetro de la pupila, la insuficiencia de ambos músculos condicionará indirectamente un incremento del diámetro pupilar.

En este esquema resulta difícil, no obstante, interpretar el comportamiento desigual de estas dos sustancias, pues mientras que el Verapamil indujo siempre un incremento del diámetro proporcional a la concentración empleada, este hecho no se dio con la Nifedipina. Pero al margen de ello, ambos fármacos demuestran una vez mas la ausencia de una relación causal entre las modificaciones de la pupila y las de la presión intraocular.

B.- MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO SOBRE EL DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO.

Igual que en el apartado anterior, debemos analizar aquí los posibles mecanismos por los que el Verapamil y la Nifedipina reducen la facilidad de drenaje del humor acuoso. Existen

al respecto distintas posibilidades:

1ª.- Actuación sobre el músculo ciliar. El Verapamil y la Nifedipina reducen el coeficiente de facilidad de drenaje (C), lo cual no impide que provoquen un descenso de la presión intraocular; esta aparente paradoja es fácilmente explicable por cuanto ambas sustancias reducen mucho mas intensamente la formación que el drenaje del humor acuoso.

Entre los distintos mecanismos implicados en el drenaje del humor acuoso, el mas importante es el que se lleva a cabo a través del canal de Schlemm. Como se recordará, el sistema trabecular regula la salida del humor acuoso en función de su disposición delante de la pared interna de dicha estructura; funcionalmente, la intensidad del drenaje depende, esencialmente, del grado de contracción del músculo ciliar: cuando dicho músculo se contrae, la red trabecular abre sus estomas o espacios intertrabeculares, lo cual facilita el paso de líquido, en tanto que la relajación muscular determina los efectos opuestos.

Por su carácter antagonista del calcio, el Verapamil y la Nifedipina pueden inhibir la actividad contráctil del músculo ciliar motivando con ello su relajación, con lo cual la disposición del sistema trabecular dificultará la salida de humor acuoso. Consideramos que este mecanismo es el mas importante, por la posibilidad de reducir intensamente dicho proceso.

Un estudio parecido al nuestro ha sido realizado por BILL y cols. (1980) mediante la utilización de EDTA- Na_2 : tras la inyección intracraneal de esta sustancia, dichos autores encuentran un aumento de la facilidad de drenaje del humor acuoso. Es-

tas conclusiones se oponen, aparentemente, a nuestros resultados, pues por sus propiedades quelantes, también el EDTA- Na_2 bloquea las acciones del Calcio iónico; ahora bien, existen grandes diferencias entre este estudio y el nuestro, pues junto al aumento de la facilidad del drenaje, BILL y colls. encuentran importantes alteraciones morfológicas (separación de las células que recubren el sistema trabecular; trasiego de material extracelular; rupturas localizadas en la superficie interna del canal de Schlemm; degeneración del músculo esfinteriano del iris; etc.) que pueden ser las responsables del incremento de la facilidad de drenaje. En estas alteraciones radican las principales diferencias, pues en nuestro trabajo, las concentraciones de Verapamil y de Nifedipina utilizadas no parecen haber producido nunca alteraciones morfológicas como las ocasionadas por el EDTA- Na_2 , ya que el comportamiento funcional del iris de nuestros animales ha sido siempre normal, tanto con los antagonistas del Calcio como con los restantes fármacos utilizados.

2ª. Actuación sobre las proteínas contráctiles. La reducción del drenaje observada por nosotros con los fármacos antagonistas del Calcio, puede ser debida tanto a los efectos de dichas sustancias sobre el músculo ciliar (mecanismo indirecto) como a una acción directa sobre el sistema trabecular, reduciendo el estado contráctil de sus proteínas al impedir la actuación del Calcio.

A través de este mecanismo podrían reducir la luz de los espacios intertrabeculares, lo cual ofrecería una mayor resistencia al paso del humor acuoso.

En este punto, los antagonistas del Calcio mostrarían cierta semejanza con la Citocholasina B; cuando se administra in tracranealmente, esta sustancia produce una desorganización de las proteínas contráctiles de las fibras trabeculares que facilita el drenaje del humor acuoso (CHIOU, 1981). No obstante, con el Verapamil y la Nifedipina nosotros no producimos una alteración morfológica, como la Citocholasina B, sino bioquímica o funcional, lo cual explicaría los efectos opuestos de ambos tipos de sustancias.

En favor de este mecanismo de acción habla la existencia de mucopolisacáridos y glicoproteínas en la superficie de las células que recubren el sistema trabecular (SEGAWA, 1975; ARMALY y WANG, 1975), los cuales pudieran ser componentes de su glicocalix. El Calcio presente en esta estructura bajo forma de depósito participaría en la actividad de los filamentos contráctiles, siendo impedida específicamente esta función por los fármacos antagonistas del Calcio. En definitiva, el mecanismo íntimo de acción a este nivel sería idéntico al sugerido para explicar las acciones sobre la formación del humor acuoso.

IV.- VISION GLOBAL DE LA FARMACOLOGIA DE LA DINAMICA DEL HUMOR ACUOSO Y DE LA PUPILA.

Los resultados alcanzados en este trabajo afirman su planteamiento, pues:

1ª.- Además de los fármacos relacionados con el Sistema nervioso vegetativo, los compuestos antagonistas del Calcio poseen importantes efectos, tanto sobre la dinamica del humor acuoso como sobre la pupila.

2ª.- Entre la pupila y la dinámica del humor acuoso hay ciertos nexos que, como hemos podido demostrar, surgen de la existencia a nivel del sistema de drenaje del humor y de la pupila de un mismo tipo de músculo. Como es lógico, dicho músculo responde de forma similar frente a los fármacos utilizados en nuestro estudio, tanto los que actúan sobre el Sistema nervioso vegetativo como los antagonistas del Calcio.

3ª.- En este sentido, la respuesta de los dos parámetros estudiados a los fármacos antagonistas del Calcio ha sido interpretada de forma coherente; no ocurre así, sin embargo, con los fármacos activos sobre el Sistema nervioso vegetativo.

Un aspecto importante de nuestro trabajo es el haber cuantificado los efectos que producen todas las sustancias utilizadas, lo cual nos permite su comparación. En las tablas nº 229 y 230 así como en las Figuras nº 38 y 39 se resumen las diferencias existentes entre ellas. Es importante señalar que, en la comparación de las sustancias que inducen descensos de la presión intraocular, hemos tomado como fármaco de referencia a la

TABLA N° 229. ACTIVIDAD INTRINSECA Y AFINI
DAD DE LOS FARMACOS QUE INDUCEN DESCENSOS
DE LA PRESION INTRAOCULAR, EN COMPARACION
CON LA PILOCARPINA.

FARMACO	ACTIVIDAD INTRISECA	AFINIDAD
PILOCARPINA	1,0	0,14
ISOPROTERENOL	1,6	0,08
TIMOLOL	1,6	0,02
DIHIDROERGOCRISTINA	1,8	0,02
VERAPAMIL	1,3	0,02
NIFEDIPINA	1,3	0,07

TABLA N°230. ACTIVIDAD INTRINSECA Y AFINIDAD
DE LOS FARMACOS QUE INDUCEN MIDRIASIS, EN COM
PARACION CON LA ATROPINA.

FARMACO	ACTIVIDAD INTRINSECA	AFINIDAD
ATROPINA	1,0	0,01
ISOPROTERENOL	1,1	0,13
TIMOLOL	0,6	0,34
METOXAMINA	2,1	0,05
VERAPAMIL	0,4	0,03

OJO TRATADO

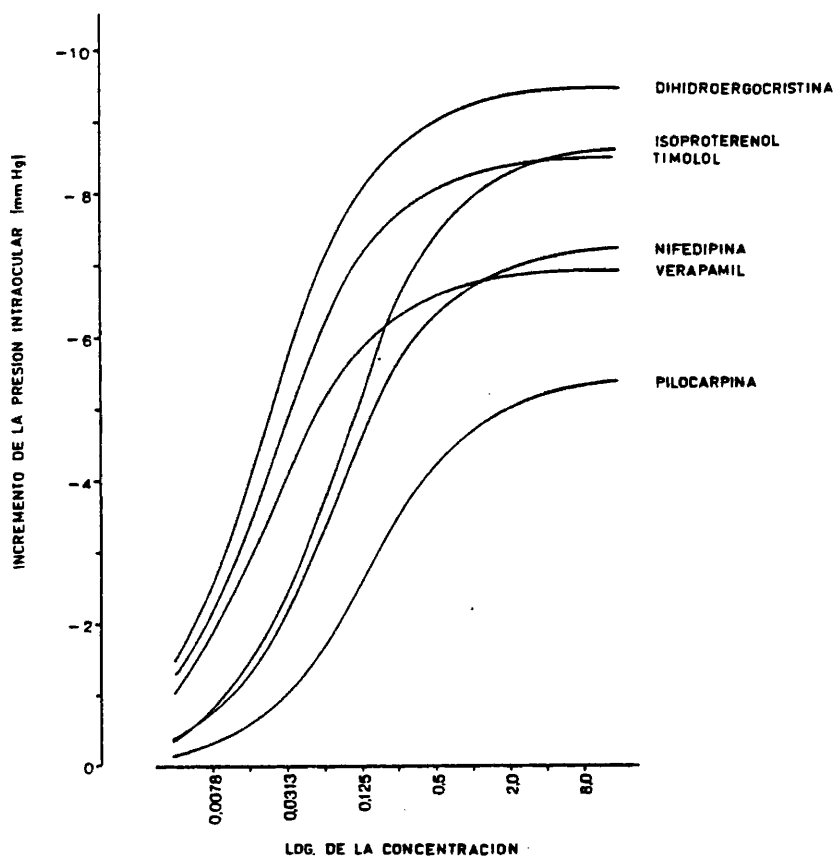


Figura nº 38. Comparación de las curvas dosis-efecto de todos los fármacos que han inducido descenso de la presión intraocular

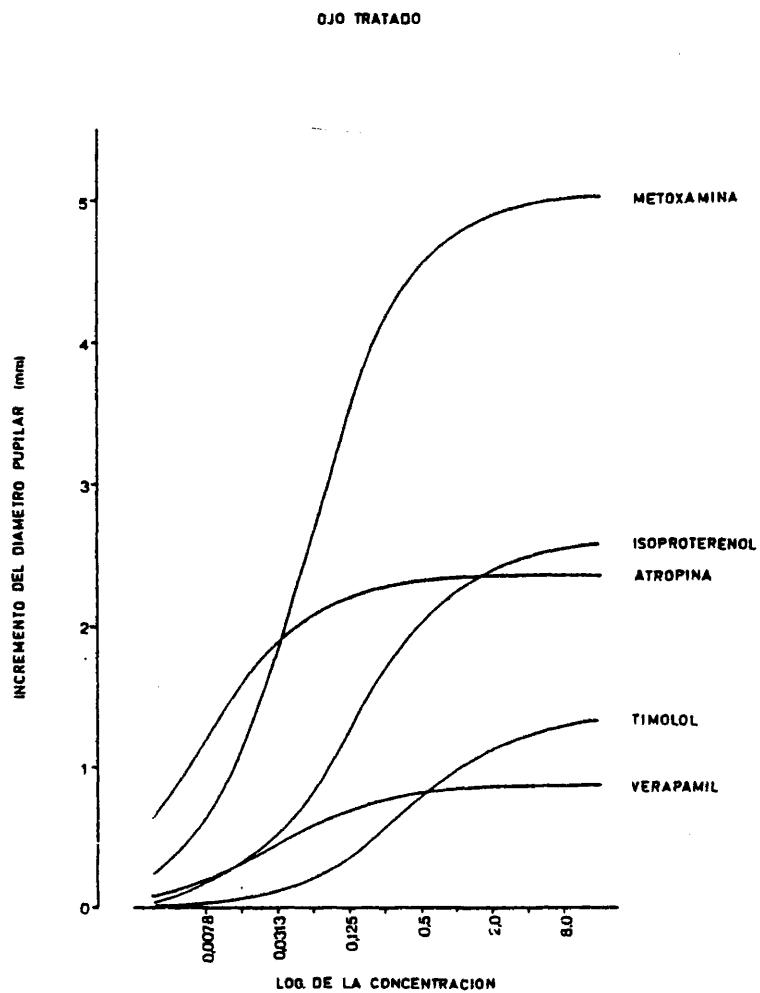


Figura n° 39. Comparación de las curvas dosis-efecto de todos los fármacos que han inducido incremento del diametro pupilar

Pilocarpina, en tanto que la Atropina nos ha servido como patrón de referencia para las sustancias con actividad midriática.

A partir de las curvas dosis-efecto hemos obtenido las constantes que definen a los fármacos: actividad intrínseca y afinidad. En la Tabla nº 229 se aprecia que, en cuanto al efecto hipotensor, la afinidad del Timolol, la Dihidroergocristina y el Verapamil es muy similar como también lo es la del Isoproterenol y la Nifedipina, siendo la Pilocarpina la sustancia con una mayor afinidad. Respecto a la actividad intrínseca, en la Tabla se aprecia que todos los compuestos estudiados superan en este aspecto a la Pilocarpina, destacando en este sentido la gran actividad intrínseca de la Dihidroergocristina, así como la similitud existente entre los fármacos antagonistas del Calcio; el Timolol ha demostrado poseer mayor actividad intrínseca que estas últimas sustancias, pero lo más llamativo de las consideraciones previas es la constatación de que el Isoproterenol, un fármaco Beta estimulante adrenérgico, posee efectos hipotensores idénticos a los del Timolol. Esta paradoja tan llamativa no puede ser interpretada de forma convincente.

En cuanto a las sustancias midriáticas (Tabla nº 230), debemos señalar que todas las sustancias estudiadas muestran una afinidad superior a la Atropina, y en especial el Timolol y el Isoproterenol. Mas interés tiene, sin embargo, abundar en las diferencias respecto a la actividad intrínseca; en este aspecto, destaca grandemente la Metoxamina cuya actividad intrínseca supera en dos veces a la de la Atropina en tanto que la del Isoproterenol es muy similar a la de esta última sustancia y la del

- 292 -

Timolol es, aproximadamente, la mitad. Entre los antagonistas del Calcio, solo el Verapamil muestra una actividad intrínseca midriática apreciable.

V.- REGULACION DE LA PRESION INTRAOCULAR

En condiciones fisiológicas, existen numerosos factores que afectan a la presión intraocular actuando sobre su formación o sobre su drenaje.

A.- A nivel de formación. Sobre este punto, los factores mejor conocidos son: la presión osmótica del plasma, la presión de perfusión sanguínea en los capilares del cuerpo ciliar y el gradiente osmótico o bioeléctrico entre el plasma y el humor acuoso (Vease Introducción).

B.- A nivel de drenaje. Se conocen algunos factores que intervienen en la salida del humor acuoso del ojo. Entre ellos, el mejor estudiado es la presión intraocular. Al aumentar este parámetro se produce, de un lado, un incremento del gradiente tensional entre la cámara anterior del ojo (24 mmHg) y el sistema venoso extraocular (11 mmHg); ello determina, mecánicamente, un ensanchamiento del sistema trabecular que supone una reducción de la resistencia al paso del humor acuoso. BILL (1966) ha demostrado que incrementando la presión intraocular desde 11 mmHg a 22 mmHg, el drenaje se incrementa hasta 5 veces; por otro lado, el aumento de la presión, estimula el drenaje transendotelial, incrementando el número de vacuolas gigantes; por el contrario, el drenaje uveoescleral no es modificado por el aumento de la presión intraocular.

Junto a este factor, de caracter directo, se considera la existencia de otro indirecto: VAN BUSKIRK (1976) estudia en ojos humanos aislados, la influencia de la depresión de la

lente sobre la facilidad del drenaje del humor acuoso y observa que manteniendo constante la presión intraocular, el drenaje aumenta en relación directa con la presión ejercida sobre la lente. La interpretación de este hecho radica en que al retraer el cristalino se produce un acortamiento de las fibras de la zónula así como del cuerpo ciliar, como consecuencia de la modificación -acortamiento- de las fibras musculares longitudinales, con lo cual se produce una tracción del sistema trabecular que conlleva un ensanchamiento de la malla -de los estomas- que es, en última instancia la responsable del aumento del drenaje.

Otros factores, no tan bien estudiados como los anteriores, son los aumentos de la presión intraocular producidos por el blefarospasmo, el parpadeo, la espiración forzada, la tos, la postura en cuclillas etc. (BAIN y MAURICE 1959: GREEN y LUXENBERG, 1979).

La existencia de estos factores que repercuten sobre la presión intraocular hizo pensar, hace tiempo, en la posible existencia de una regulación que mantenga constante -dentro de sus valores fisiológicos- dicho parámetro. No existen datos que desde el campo clínico apoyen esta concepción, pues las modificaciones de la presión arterial y de la osmótica, no suelen desencadenar problemas fisiopatológicos de aumento o disminución de la presión intraocular. Ahora bien, el hecho bien conocido de que las cifras tensionales poseen un ritmo circadiano, apoya la teoría de la regulación de la presión intraocular. Por último, en los animales, y, ocasionalmente en el hombre, se ha podido detectar una respuesta contralateral en las variaciones de la

presión intraocular producidas por ciertos fármacos.

La interpretación de la existencia de mecanismos reguladores de la presión se ha llevado a cabo a través de implicaciones mecánicas, hormonales y nerviosas. De todos ellos, estos últimos han merecido mayor atención, habiéndose abundado últimamente en la posible existencia de una regulación central. Existen al respecto datos que apoyan tal hipótesis; KRUPIN y cols ---- (1.973, 1.976) observan tras la inyección en el tercer ventrículo de Prostaglandinas PGE_1 y de su precursor, el ac. araquidónico un aumento de la presión intraocular así como de la temperatura del cuerpo, sin que se manifiesten alteraciones sobre el diámetro pupilar. Tales efectos guardan una relación con la dosis inyectada y como es lógico, el Acido acetilsalicílico bloquea los efectos de las Prostaglandinas, pero no los efectos producidos por el ácido araquidónico. Mas recientemente, KRUPIN y cols.(1.978) abundando en el mismo problema, observan que la administración de Calcio en el tercer ventrículo cerebral produce un incremento de la presión intraocular que se acompaña de miosis, tales efectos no son inhibidos por la Atropina, Fentolamina, Propranolol, indometacina. Interesa resaltar que los efectos del Calcio sobre la presión intraocular no se median a través de las prostaglandinas ya que la Indometacina no los inhibe.

De estos estudios se desprende la posible existencia de un mecanismo central de regulación de la presión intraocular para ambos ojos; no obstante los resultados comentados, no se ha podido objetivar el sustrato morfológico de las vías nerviosas que

sustentan dicha regulación, a pesar de que han descrito fibras en el nervio óptico de carácter eferente procedentes del hipotálamo anterior.

En nuestro estudio hemos podido detectar variaciones del -- diámetro pupilar y de la presión intraocular en el ojo control, así llamado por nosotros al que no se le aplicó tópicamente el fármaco, con bastante frecuencia.

Para no repetir los resultados recogidos en la Tablas pertinentes, señalaremos solo los hechos mas llamativos:

1°.- Pilocarpina. Este fármaco ha producido, en términos generales, descensos de la presión intraocular en el ojo control (16,0%) menores que los manifestados en el ojo tratado (23,9%). Junto a esta diferencia de carácter cuantitativo en el ojo control no ha existido una buena relación dosis-efecto ($r = 0,7627$) (Tablas nº 5-32).

Respecto a las variaciones del diámetro pupilar, la pilocarpina ha producido en el ojo control, un efecto midriático que ha supuesto un aumento del diámetro de un 20,0%. Este aumento del diámetro pupilar no guarda una relación con la dosis de Pilocarpina aplicada en el ojo tratado ($r = 0,3555$).

2°.- Atropina. Con este fármaco el ojo control ha respondido cualitativamente de igual forma que el ojo tratado, en cuanto ha producido aumentos y descensos de la presión intraocular sin relación alguna con las dosis empleadas. Los efectos máximos hipertensores e hipotensores producidos por esta sustancia sobre el ojo tratado (19,6 y 13,9% respectivamente) son distintos a los que se dieron en el ojo control (25,2 y 16,9%). En cuanto al ---

efecto midriático, no ha habido, practicamente, diferencia en la respuesta entre los dos ojos; Ojo tratado 35,0% y ojo control 31,5% (Tablas n°33-62).

3°.- Isoproterenol. Los descensos tensionales aparecidos en el ojo control, bajo la influencia de este fármaco (49,7%), son mayores que los producidos en el ojo tratado (37,1%). En cuanto al efecto midriático es mas acusado en el ojo tratado (35,0%) que en el ojo control (19,1%). (Tablas n°63-86).

4°.- Tomolol. Mientras que el descenso de la presión intraocular es similar en ambos ojos (40,1 y 36,6%), el efecto midriático máximo es menos acusado a nivel del ojo control (8,6%) que en el ojo tratado (17,1%). (Tablas n°87-114)

5°.- Metóxamina. Este fármaco, a nivel de la presión intraocular ha provocado respuestas irregulares tanto en el ojo tratado como en el control; respecto al efecto midriático los porcentajes de los efectos máximos son del 71,7% para el ojo tratado y 23,6% para el ojo control (Tablas n° 115-142).

6°.- Dihidroergocristina. Esta sustancia solo ha afectado la presión intraocular siendo el efecto máximo producido en el ojo tratado del 40,6% y del 29,2% en el ojo control (Tablas n° 143-168).

7°.-Verapamil. El comportamiento de la presión intraocular y del diámetro de la pupila del ojo tratado y del ojo control son muy similares: descensos de la presión intraocular en el ojo tratado de 29,8% y del 23,7% en el ojo control, y aumentos del diámetro pupilar en el ojo tratado del 13,2% y en el ojo control del 18,0%. (Tablas n°169-196)

8ª.- Nifedipina. Esta sustancia, ha motivado alteraciones de los dos parámetros estudiados muy distintas, pues mientras la presión intraocular ha disminuido de forma similar en ambos ojos (ojo tratado 29,6% y ojo control 27,5%), el diámetro pupilar no se modificó o se redujo (9,9%) en el ojo control y en el ojo tratado indujo una midriasis (14,3%) (Tabla nº 197-220).

De estos resultados se desprende, en primer lugar, la existencia de efectos contralaterales -ojo control-, denominados en ocasiones como reflejos consensuales; en segundo lugar, se plantea, la pregunta de como tienen lugar tales efectos. Lo mas sencillo es afirmar que el fármaco pasa al organismo a través de la conjuntiva o del sistema de drenaje del humor acuoso una vez que ha penetrado en el interior del ojo. Pero esta afirmación, altamente simplista, no contempla la farmacocinética de estos compuestos; hay que tener presente que la cantidad de fármaco que se aplica tópicamente es muy pequeña y que la fracción absorbida y transferida, posteriormente, al resto del organismo experimenta una gran dilución; por otro lado, e independientemente de estos hechos farmacocinéticos, interesa resaltar que los efectos que producen los fármacos sobre el ojo control -no tratado- lo hacen actuando desde la sangre, es decir, llegando al ojo a través de los capilares del cuerpo ciliar, con la posibilidad, -esto para la gran mayoría de sustancias no está bien estudiado-, de que no penetren en el interior del ojo; este hecho no trastoca la interpretación de aquellas sustancias que ejercen sus efectos a nivel de formación del humor acuoso, pero si sobre los que afectan su drenaje.

Con el fin de poder profundizar en esta problemática, hemos administrado Verapamil a cuatro de los conejos con los que se

realizó el estudio de tonometría; se utilizó una concentración del 1% inyectando por vía endovenosa una cantidad de fármaco idéntica a la aplicada tópicamente; hemos podido detectar con ello, que los efectos que produce dicha sustancia sobre la presión intraocular y el diámetro de la pupila, son inexistentes o mínimos (Tablas nº 231-234, Figuras nº 40, 41) en ambos ojos, lo cual demuestra la escasa concentración que alcanza en la sangre, la cantidad de Verapamil absorbido tras su aplicación tópica sobre el ojo.

Estos resultados indican claramente que la absorción de los fármacos aplicados tópicamente sobre un ojo no es la responsable de los efectos que se manifiestan en el ojo control u ojo no tratado.

Ahora bien, aceptar sin más que el efecto se debe a una actuación central de estas sustancias, es decir, sobre un hipotético centro regulador de la presión intraocular en ambos ojos, es imposible por cuanto no hemos detectado una relación dosis-efecto a nivel del ojo no tratado, en la mayor parte de los fármacos. Este aspecto constituye un hecho paradójico mas dentro de la farmacología ocular.

TABLA N°231. VERAPAMIL I.V. 1%. OJO IZQUIERDO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
	Nº	0	30	60	90	120	150	180	210	240
I		22,40	22,40	24,40	22,40	20,60	24,40	22,40	20,60	22,40
II		22,40	22,40	20,60	17,30	20,60	22,40	22,40	20,60	17,30
III		22,40	22,40	22,40	20,60	20,60	22,40	22,40	24,40	24,40
IV		24,40	24,40	24,40	20,60	18,90	20,60	20,60	18,90	24,40
\bar{x}		22,90	22,90	22,95	20,23	20,18	22,45	21,95	21,13	22,13
s		1,00	1,00	1,83	2,13	0,85	1,55	0,90	2,33	3,35

O O O A O O O O

TABLA N°232. VERAPAMIL I.V. OJO DERECHO
EFECTO SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR (mmHg)

ANIMAL	TIEMPO (MINUTOS)									
	Nº	0	30	60	90	120	150	180	210	240
I		22,40	24,40	22,40	20,60	20,60	24,40	22,40	20,60	22,40
II		22,40	24,40	24,40	20,60	24,40	24,40	22,40	24,40	24,40
III		24,40	22,40	20,60	22,40	18,90	20,60	24,40	20,60	20,60
IV		24,40	24,40	24,40	24,40	22,40	20,60	20,60	24,40	20,60
\bar{x}		23,40	23,90	22,95	22,00	21,58	22,50	22,45	22,50	22,00
s		1,16	1,00	1,83	1,81	2,36	2,19	1,55	2,19	1,81

O O O O O O O O

TABLA N°233. VERAPAMIL I.V. 1%. OJO IZQUIERDO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)								
	0	30	60	90	120	150	180	210	240
I	6,88	6,88	8,25	7,56	8,25	8,25	8,94	7,56	7,56
II	7,56	8,25	8,25	7,56	8,94	8,25	6,88	6,88	6,88
III	6,88	6,88	6,88	6,88	7,56	6,88	6,88	6,88	6,88
IV	6,19	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88	6,88
\bar{x}	6,88	7,22	7,56	7,22	7,91	7,57	7,40	7,05	7,05
s	0,56	0,69	0,79	0,39	0,89	0,79	1,03	0,34	0,34

O O B F O O O O

TABLA N°234. VERAPAMIL I.V. 1%. OJO DERECHO
EFECTO SOBRE EL DIAMETRO PUPILAR (mm)

ANIMAL N°	TIEMPO (MINUTOS)								
	0	30	60	90	120	150	180	210	240
I	6,88	6,88	6,88	7,56	8,25	7,56	7,56	7,56	6,88
II	7,56	8,25	7,56	7,56	8,25	7,56	7,56	6,88	6,88
III	6,19	6,88	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,88	6,88
IV	6,19	6,88	6,88	6,88	6,19	6,19	6,19	6,19	6,19
\bar{x}	6,71	7,22	7,05	7,05	7,22	6,88	6,88	6,88	6,71
s	0,66	0,69	0,34	0,66	0,19	0,79	0,79	0,56	0,35

O O O O O O O O

VERAPAMIL LV 1%

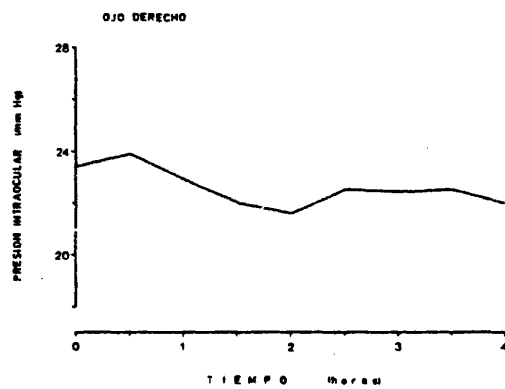
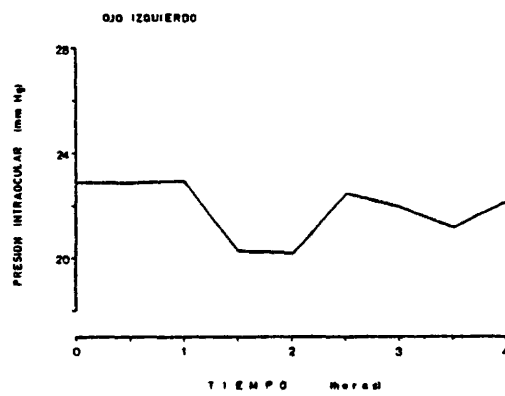


Figura n^o 40. Efectos del Verapamil administrado por via endovenosa sobre la presión intraocular

VERAPAMIL 1% 1%

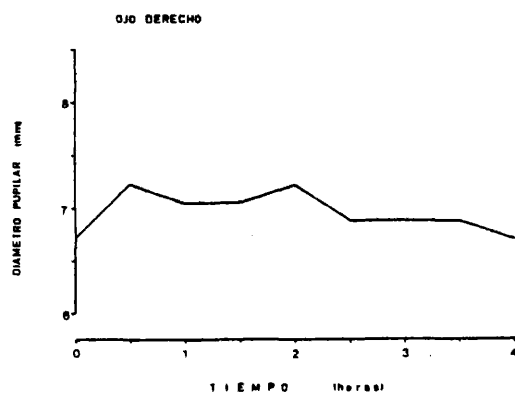
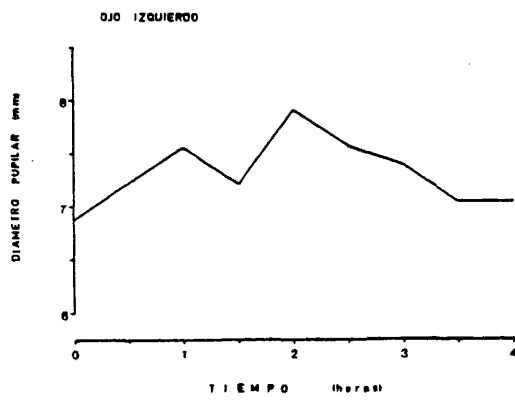


Figura n° 41. Efectos del Verapamil administrado por via endovenosa sobre el diametro pupilar

304

CONCLUSIONES

De nuestro estudio se desprenden las siguientes conclusiones:

1°.- La Farmacología ocular, a nivel de la dinámica del humor acuoso y de la pupila, muestra grandes paradojas que surgen del no cumplimiento, en dicho territorio orgánico, de lo que señala la Farmacología general.

2°.- Los estudios de farmacología ocular, exigen un planteamiento estricto. En este sentido, nuestro trabajo ha contemplado rigurosamente esta necesidad, lo cual nos ha permitido alcanzar conclusiones válidas y coherentes, como se desprende de los altos valores hallados en los índices de correlación.

3°.- Hemos demostrado que el músculo radial del iris

posee receptores beta adrenérgicos.

4ª.- La Metoxamina, un estimulante alfa, produce una intensa midriasis que no se acompaña de modificaciones de la presión intraocular, mientras que la Dihidroergocristina, un bloqueante alfa, produce un gran descenso de la presión sin afectar a la pupila.

5ª.- Es difícil interpretar que el Timolol y el Isoproterenol produzcan los mismos efectos, es decir, midriasis e hipotensión intraocular.

6ª.- Entre los efectos mióticos e hipotensores, no existe una relación causa-efecto, como tampoco la hay entre midriasis e hipertensión intraocular.

7ª.- Por primera vez hemos demostrado que los fármacos antagonistas del Calcio producen efectos midriáticos e hipotensores. En este sentido hemos aportado la posible participación del ión Calcio en la formación y drenaje del humor acuoso.

8ª.- Mediante técnicas tonográficas, hemos demostrado que el Verapamil y la Nifedipina, reducen la presión intraocular a expensas de una intensa disminución de la formación del humor acuso, a pesar de que reducen el drenaje.

9ª.- Nuestro estudio nos ha permitido analizar aspectos de la absorción conjuntivo - corneal de fármacos, problemas de sensibilidad de receptores muscarínicos y mecanismo de acción de algunos compuestos, como la Pilocarpina.

10ª.- La obtención de curvas dosis -efecto precisas, nos ha permitido obtener valores de la actividad intrínseca y afinidad de los distintos fármacos utilizados en nuestro estudio.

11ª.- Por último, hemos demostrado que los efecto que

- 307 -

aparecen en el ojo no tratado -ojo control- no se deben a la fracción del fármaco absorbido, ya que la administración de la misma cantidad de sustancia por vía endovenosa, no origina la respuesta que se alcanza cuando se aplica tópicamente.

308

BIBLIOGRAFIA

AMALRIC P. Progress to the Knowledge of the choroidal vasculature with the aid of new techniques for fluorescein angiography. Bull. Hellen. Ophthalmol. Soc. 45 (Suppl): 499-513, 1975.

ANTONI H., ENGSFELD G. y FLECKENSTEIN A. Inotrope effekte von ATP und adrenalin am hypodynamen Froschmyokard nach elektro-mechanischer Entkoppelung durch Ca^{++} . Entzug. Pflug. Arch. ges. Physiol. 22:91-96, 1960.

ARMALY M.F. y WANG Y. Demonstration of acid mucopolysacharides in the trabecular meshwork of the rhesus monkey. Invest. Ophthalmol. 14:507-516, 1975.

ASSEF G.E., WEISMAN R.L., PODOS S.M. y BECKER B. Ocular penetration of pilocarpine in primates. Am. J. Ophthalmol. 75:212-221, 1973.

BAIN W.E.S. y MAURICE D.M. Physiological variations in the intraocular pressure. Trans. Ophthalmol, Soc. U.K., 79:249-254, 1959.

BARANY E.H. The mode of action of pilocarpine on outflow resistance in the eye of a primate (*Cercopithecus ethiops*). Invest. Ophthalmol. 1:712-727, 1962.

BARTELS S.P., ROTH H.O., JUMBLATT M.M. y NEUFELD A.H. Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19:1189-1197, 1980.

BAYER R., KAUFMANN R. y MANNHOLD R. Inotropic and electrophysiological action of verapamil and D600 in mammalian myocardium. II. Pattern of inotropic effects of the optical isomers on transmembrane action potentials. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 290: 81-98, 1975.

BECKER B. Hypothermia and aqueous humor dynamics of the rabbit eye. Trans. Am. Ophth. Soc. 51:1047-1051, 1960.

BHATTACHERJEE P. y HAMMOND B.R. Effect of indometacin on the ocular hypotensive action of adrenalina on the rabbit. Exp. Eye Res. 24:307-313, 1977.

BILL A. Autonomic nervous control of uveal blood flow. Acta Physiol. Scand. 56:70-81, 1962.

BILL A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. Exp. Eye Res. 5:45-54, 1966.

BILL A. Effects of norepinephrine, isoproterenol and sympathetic stimulation on aqueous humor dynamics in vervet monkeys. Exp. Eye Res. 10:31-46, 1970.

BILL A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. Physiol. Rev. 55:383-417, 1975.

BILL A., LUTJEN-DRECOLL E. y SVEDBERGH, B. Effects of intracame-
ral Na_2EDTA and EGTA on aqueous outflow routes in the monkey eye.
Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 19:492-504, 1980.

BILL A., SVEDBERGH B. Scanning electron microscopic studies of
the trabecular meshwork and the canal of Schlemm; an attempt to
localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man.
Acta Ophthalmol. 50:295-320, 1972.

BITO L.Z. y BAROODY R.A. Gradual changes in the sensitivity of
rhesus monkey eyes to miotics and the dependence of these changes
on the regimen of topical cholinesterase inhibitor treatment. In
vest. Ophthalmol. Vis. Sci. 18:794-801, 1979.

BITO L.Z. y DAWSON M.J. The site and mechanism of the control of
cholinergic sensitivity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 175:673-682, 1970.

BOAS R.S., MESSENGER M.J., MITTAG T.W. y PODOST S.M. The effects
of topically epinephrine and Timolol on intraocular pressure and
aqueous humor cyclic-AMP in the rabbit. Exp. Eye Res. 32:681-690,
1980.

BONTING S.L. Sodium-potassium activated adenosine triphosphatase.
XIV. Invest. Ophthalmol. 3:523-533, 1970.

BONTING S.L. y BECKER B. Studies on $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -activated adenosintri
phosphatase. XIV. Invest. Ophthalmol. 3:523-533, 1964.

BONTING S.L., SIMON K.A. y HAWKINS N.M. Studies on sodium-potassium activated adenosintriphosphatase. I. Arch. Biochem. Biophys. 95: 416-423, 1961.

BURGESS C.D. Antiarrhythmic agents. V. Calcium blockers. Pharmac. Ther. 15: 553-565, 1982.

CAMERON E. y COLE D.F. Succinic dehydrogenase in the rabbit ciliary epithelium. Exp. Eye Res. 2:25-27, 1963.

COAKES R.L. y BRUBAKER R.F. The mechanism of Timolol in lowering intraocular pressure. Arch. Ophthalmol. 96:2045-2047, 1978.

COLE D.F. Evidence for a active transport of chloride in ciliary epithelium of the rabbit. Exp. Eye Res. 8:5-15, 1969.

COLE D.F. Secretion of the aqueous humour. Exp. Eye. Res. Suppl: 161-176, 1977.

CHIOU C.H.Y. Recent advances in antiglaucoma drugs. Biochem. Pharmacol. 30: 103-106, 1981.

CHIOU C.H.Y. y ZIMMERMAN T.J. Ocular hypotensive effects of autonomic drugs. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 14:416-417, 1975.

DAFNA Z., LAHAV M. y MELAMED E. Localization of beta-adrenoceptors in the anterior segment of the albino rabbit eye using a fluorescent analog of propranolol. Exp. Eye Res. 29:327-330, 1979.

DAVSON H. The intraocular fluids. En: The eye, vol 1, pp.67-186. Academic Press. New York. 1969.

DIAMOND J.R. y BOSSERT W.H. Functional consequences of ultrastructural geometry in backwards fluid-transporting epithelia. J. Cell. Biol. 37:694-702, 1968.

FISHER G. y SANDOE E. Treatment of Prinzmetal angina due to coronary artery spasm using verapamil: a report of three cases. Europ. J. Cardiol. 7:327-336, 1978.

FLECKENSTEIN A. Experimentelle Pathologie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Fehr. Dtsch. Ges. Kreislforsch. 34:15-24, 1964.

FLECKENSTEIN A. Inhibitors and promoters of calcium action. En: Harris P y Opie. Calcium an the heart p-138-188. London. Academic Press. 1971.

FLECKENSTEIN, A. On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy. En: New Therapy of Ischemic Heart Disease Ed. Jatene D.A. y Lichten P.R. p.1-13. Excerpta Medica. Amsterdam 1979.

FRIEDENWALD J.S. Standarization of tonometers. Decennial Report of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. Rochester, Minn. 1954.

GAASTERLAND D., KUPFER C., ROSS, K. Studies of aqueous humor dynamics in man. IV. Effects of pilocarpine upon measurements in young volunteers. Invest. Ophthalmol. 14:848-853, 1975.

GOLDMANN H: Abflussdruck, Minutenvolumen und Widerstand der Kammerwasserstromung des Menschen. Docum. Ophthal. 5-6:278-284, 1951.

GOODMAN A., GOODMAN L.S. y GILMAN A. The Pharmacological Basis of the Therapeutics 6th. Macmillan Publishing Co. Inc. New York, 1980.

GRANT WM: Tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. Arch. Ophthal. 44:204-209, 1950.

GRANT W.M. Clinical measurements of aqueous outflow. Arch. Ophthal. 46:113-119, 1951.

GREEN K.y KIM K. Papaverine and Verapamil interaction with Prostaglandin E₂ and Tetrahydrocannabinol in the eye. Exp. Eye Res. 24:207-212, 1977.

GREEN K. y LUXENBERG M.N. Consequences of eyelid squeezing on intraocular pressure. Am. J. Ophthalm. 88:1072-1077, 1979.

GRIERSON J. y LEE W.R. Changes in the monkey outflow apparatus at graded levels of intraocular pressure: a qualitative analysis by light microscopy and scanning electron microscopy. Exp. Eye Res. 19: 21-33, 1974.

GRIERSON I. y LEE W.R. Pressure-induced changes in the ultrastructure of the endothelium lining Schlemm's canal. Am. J. Ophthalmol. 80:863-884, 1975.

GRIERSON I., LEE W.R. y ABRAHAM S. Effects of pilocarpine on the morphology of the human outflow apparatus. Br. J. Ophthalmol. 62:302-313, 1978.

GRIERSON I. y RAHI A.H.S. Microfilaments in the cells of the human trabecular meshwork. Br. J. Ophthalmol. 63: 3-8, 1979.

GWIN R.M., GELATT K.N. y CHIOU C.H.Y. Adrenergic and cholinergic innervation of the anterior segment of the normal and glaucomatous dog. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 18:674-682, 1979.

HARRIS J.E. Problems in drug penetration. En: Symposium on ocular therapy. Vol 3. pp. 96-108. Ed. I Leopold. Mosby C V. St Louis, 1968.

HAVENER W.H. Ocular pharmacology. 4th C V Mosby Company. Saint Louis, 1978.

HOLM O. A photogrammetric method for estimation of pupillary aqueous flow of the living human eye. Acta Ophthalmol. 46:254-265, 1968.

HOLMBERG A.S. Schlemm's canal and the trabecular meshwork. An electron microscopic study of the normal structure in man and monkey (*Cercopithecus aethiops*). Doc. Ophthalmol. 19:339-373, 1965.

HOLMBERG A.S. y BARANY E.H. The effect of pilocarpine on the endothelium forming the inner wall of the Schlemm's canal: an electron microscopic study in the monkey (*Cercopithecus aethiops*). *Inves. Ophthalmol.* 5:53-58, 1966.

HOLMDAHL G. y BENGTSOON E. The effect of timolol maleate on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20:726-732, 1981.

INOMATA H., BILL A. y SMELSER G.K. Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). An electron microscopic study. *Am. J. Ophthalmol.* 73: 760-789, 1972.

ISHIKAWA H., BRISCHOFF R. y HOLTZER H. Formation of arrowhead complexes with heavy meromyosin in a variety of cell types. *J. Cell. Biol.* 43: 312-328, 1969.

JOHNSON S.H., BRUBAKER R.F. y TRAUTMAN J.C. Absence of an effect of timolol on the pupil. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 17:924-926, 1978.

JOHNSTONE M.A. y GRANT W.M. Pressure-dependent changes in the structure of the aqueous outflow system of human and monkey eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 75:365-383, 1973.

KARLSEN R.L. Muscarinic receptor binding and the effect of atropine on the guinea-pig iris. *Exp. Eye Res.* 27:577-581, 1978.

KATZ I.M. Beta blockers and the eye: an overview. Ann. Ophthalmol. 10:847-850, 1978.

KAUFMAN P.L. y BARANY E.H. Subsensitivity to pilocarpine in primate ciliary muscle following topical anticholinesterase treatment. Invest. Ophthalmol. 14:302-306, 1975.

KAYE G.I. y PAPPAS G.D. Studies on the ciliary epithelium and zonule. III. The fine structure of the rabbit ciliary epithelium in relation to the localization of ATPase activity. J. Microsc. 4:497-508, 1965.

KAYES J. Pore structure in the inner wall of Schlemm's canal. Invest. Ophthalmol. 6:381-394, 1967.

KINSEY V.E. y REDDY D.V.N. Turnover of total carbon dioxide in the aqueous humours and the effects thereon on acetazolamide. Arch. Ophthalmol. 62:78-83, 1959.

KOELLE G.B. y FRIEDENWALD J.S. The histochemical localization of cholinesterase in ocular tissues. Am. J. Ophthalmol. 33: 253-262, 1950.

KOLKER A.E. y HETHERINGTON J. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma. 2ed. Ed. Toray. Barcelona. 1975.

KROHN D.L. y BREITFELLER J.M. Transcorneal flux of topical pilocarpine to the human aqueous. Am. J. Ophthalmol. 87:50-56, 1979.

KRUPIN T., GROVE J.C., GUGENHEIM S.M., OESTRICH C.H.J., PODOS M. y BECKER B. Increased intraocular pressure and hypothermia following injection of calcium into the rabbit third ventricle. Exp. Eye Res. 27:129-134, 1978.

KRUPIN, T., OESTRICH C.H., PODOS S.M. y BECKER B. Increased intraocular pressure after third ventricle injections of prostaglandin E_1 and arachidonic acid. Am. J. Ophthalmol 81:346-350, 1976.

KRUPIN T., PODOS S.M., y BECKER B. Alteration of intraocular pressure after third ventricle injections of osmotic agents. Am. J. Ophthalmol. 76:948-954, 1973.

KURKI P., LINDER E., VIRTANEN I. y STOWMAN S. Human smooth muscle autoantibodies reacting with intermediate (100 Å) filaments. Nature, 268:240-241, 1977.

LANGHAM M.E. Role of adrenergic mechanisms in development and therapy of open-angled glaucoma. Proc. Roy. Soc. Med. 64:1-7, 1971.

LANGHAM M.E. The aqueous outflow system and its response to autonomic receptor agonists. Exp. Eye Res., suppl: 311-322, 1977.

LANGHAM M.E. y DIGGS E. Beta-adrenergic responses in the eyes of rabbits, primates and man. Exp. Eye Res. 19:281-295, 1974.

LANSING-TAYLOR D. Dynamics of cytoplasmic structure and contractility. En: Molecules and cell movement. Ed Inoue S. y R.E. Stephens. p-167. Raven Press. New York 1975.

LATIES A.M. y JACOBOWITZ D. A histochemical study of the adrenergic and cholinergic innervation of the anterior segment of the rabbit eye. Invest. Ophthalmol. 3:592-600, 1964.

LATIES A.M. y JACOBOWITZ D. A comparative study of the autonomic innervation of the eye in monkey, cat and rabbit. Anat. Rec. 156:383-395, 1966.

MAPSTONE R. Normal response to pilocarpine and phenylephrine. Br. J. Ophthalmol. 61:510-511, 1977.

MASERI A.L., ABBATE A. y PESOLA A. Coronary vasospasm in angina pectoris. Lancet 1:713-717. 1977.

MILLER J.E. Inter-relations of the blood-aqueous potential and acetazolamide in the rabbit. Invest. Ophthalmol. 1:363-367, 1962.

MOSES R.A. y LIU C.H. Repeated applanation tonometry. Am. J. Ophthalmol. 66:89-94, 1968.

NAYLER W.G. y GRINWALD P. Calcium entry blockers and myocardial function. Fed. Proc. 40:2855-2861, 1981.

NEUFELD A.H., DUEKER D.K., VEGGE T. y SEARS M.L. Adenosine 3'-5'-monophosphate increases the outflow of aqueous humor from the rabbit eye. Invest. Ophthalmol. 14:40-52, 1975.

NEUFELD A.H., ZAWISTOWSKI K.A., PAGE E.D. y BROMBERG B.B. Influences on the density of beta-adrenergic receptors in the cornea and iris-ciliary body of the rabbit. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 17:1069-1075, 1978.

PARSONS D.F. y SUBJECK J.R. The morphology of the polysaccharide coat of mammalian cells. *Biochim. Acta.* 265:86-110, 1972.

PEDERSON J.E. y GREEN K. Solute permeability of the normal and prostaglandin-stimulated ciliary epithelium and the effect of ultrafiltration on active transport. *Exp. Eye Res.* 21:569-580, 1975.

POTTER D.E. y ROWLAND J.M. Adrenergic drugs and intraocular pressure: effects of selective Beta-adrenergic agonists. *Exp. Eye Res.* 27:615-625, 1978.

POTTS A.M. An hypothesis on macular disease. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 70:1058-1063, 1966.

RADIUS R. y LANGHAM M.E. Cyclic AMP and the ocular responses to norepinephrine. *Exp. Eye Res.* 17:219-229, 1973.

RAPOPORT S.I. *Blood-brain barrier in Physiology and Medicine.* Raven Press, New York. 1976.

RAVIOLA G. The structural basis of the blood-ocular barrier. En: *The ocular and cerebrospinal fluids.* Ed Bito L.Z. Davson H. y Fenstermacher J.D. *Exp. Eye Res.* 24 (suppl): 27-63, 1977.

REUTER H. Divalent cations as charge carriers in excitable membranes. *Biophys. Mol. Biol.* 26:3-43, 1973.

RILEY M.V. The tricarboxylic acid cycle and glycolysis relation to ion transport by the ciliary body. *Biochem.J.* 98:898-902, 1966.

RINGVOLD A. Actin filaments in trabecular endothelial cells in eyes of the vervet monkey. *Acta Ophthalmol.* 56:217-225, 1978.

ROHEN J. y LUTJEN-DRECOLL E. The changes in the trabecular mesh work in human and monkey eye. En: *Aging and development*. pp-1-36. Akademie der Wissenschaften und der Literatur. Schattauer. Stuttgart. 1971.

ROWLAND J.M. y POTTER D.E. Adrenergic drugs and intraocular pressure: suppression of ocular hypertension induced by water loading. *Exp. Eye Res.* 30:93-104, 1980.

SCHIOSE Y. y SEARS M.L. Localization and other aspects of the histochemistry of nucleoside phosphatase in the ciliary epithelium of albino rabbits. *Invest. Ophthalmol.* 4:64-75, 1965.

SCRIABINI A. Pharmacology of antihypertensive drugs. pp.275-282. Ed. Scriabini. Raven Press. New York. 1980.

SEGARRA DOMENECH J. Contractilidad miocárdica: bases biológicas y significado. *Arch. Inst. Farm. Exp. (Medicina)*, 20:95-175, 1968.

SEGARRA DOMENECH J. Significado biológico del calcio en los órganos superiores. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Medicina del País Vasco. 1973.

SEGARRA DOMENECH J., SANTAFE OROZ J., ORTS A., VILA J. y ESPLUGUES J. Physiological and pathophysiological basis of the smooth muscle contraction. XXV Int. Congress Physiol. Sciences 9:1, 1971.

SEGAWA K. Ultrastructural changes of the trabecular tissues in primary open-angle glaucoma. Jap. J. Ophthalmol. 19:317-339, 1975.

SIMON K.A., BONTING S.L. y HAWKINS N.M. Studies on sodium-potassium activated adenosinphosphatase. II. Exp. Eye Res. 1:253-261, 1962.

SMITH S.A., SMITH S.E. y LAZARE R. An increased effects of pilocarpine on the pupil by application of the drug in oil. Br. J. Ophthalmol. 62:314-317, 1978.

TRIPATHI R.C. Ultrastructure of Schlemm's canal in relation to aqueous outflow. Exp. Eye Res 7:335-341, 1968.

TRIPARTHI R.C. Aqueous outflow pathway in normal and glaucomatous eyes. Br. J. Ophthalmol. 56:157-174, 1972.

TRIPATHI R.C. Uveoscleral drainage of aqueous humour. Exp. Eye Res. 25 (Suppl): 305-308, 1977.

UNSITALO R. y PALKAMA A. Localization of sodium-potassium stimulated adenosine triphosphatase activity in the rabbit ciliary body using light and electron microscopy. Ann. Med. Exp. Fenn. 48:84-88, 1970.

VALE J. y COX B. Drugs and the eye. Butterworths. London 1978.

VAN BUSKIRK E.M. Changes in the facility of aqueous outflow induced by lens depression and intraocular pressure in excised human eyes. Am. J. Ophthalmol. 82:736-740, 1976.

VANHOUTTE P.M. Calcium entry blockers and the cardiovascular system. Introduction: Why calcium blockers. Fed. Proc. 40:2851, 1981.

WALTMAN S.R. y KAUFMAN H.E. Use of hydrophilic contact lenses to increase ocular penetration of topical drops. Invests. Ophthalmol. 9:250-261. 1970.

WEITER J.J., SCHACHAR R.A. y ERNEST J.T. Control of intraocular blood flow. 2. Effects of sympathetic tone. Invest. Ophthalmol. 12:332-339, 1973.

WENWORTH W.O. Y BRUBAKER R.F. Aqueous humor dynamics in a series of patients with third neuron Horner's syndrome. Am. J. Ophthalmol. 92:407-415, 1981.

WILKE K. Effects of repeated tonometry, Genuine and sham measurements. Acta Ophthalmol. (Kbh), 50:574-581, 1972.

WOLFE A.V. Y HODGE H.C. Effects of atropine sulfate, methylatropine nitrate (Metropine) and homatropine hydrobromide on adult human eyes. Arch. Ophthalmol 36:293-298, 1946.

ZIMMERMAN T.J., HARBIN R., PETT M y KAUFMAN H.E. Timolol and outflow facility. Invest.Ophthalmol. Vis. Sci. 16:623-624, 1977.

ZIMMERMAN T.J., HARBIN R., PETT M. y KAUFMAN H.E. Timolol and facility of outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 17:623-624, 1978.

ZIMMERMAN T.J. y KAUFMAN H.E. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. Arch. Ophthalmol. 95:601-604, 1977.

Agradecemos a la Industria Farmacéutica Española la colaboración que nos ha prestado al facilitarnos los siguientes principios activos puros:

Tetracaina (Lab. Cusi, S.A.)

Isoproterenol (Lab. C.H. Boehringer Sohn Ingelheim,
S.A.E.)

Timolol (Lab. Merck Sharp and Dohme, S.A.)

Metoxamina (Lab. Gayoso Wellcome, S.A.)

Dihidroergocristina (Lab. Morrith, S.A.)

Verapamil (Lab. Knoll Ibérica, S.A.)

Nifedipina (Lab. Bayer, S.A.)

